

Онкологическая КОЛОПРОКТОЛОГИЯ

Ежеквартальный научно-практический рецензируемый журнал

Colorectal
ONCOLOGY

*Непосредственные
и отдаленные результаты
лапароскопической
правосторонней
гемиколэктомии
с D3-лимфодиссекцией:
опыт одного центра*

*Влияние несостоятельности
анастомоза на онкологические
результаты лечения больных
раком прямой кишки*

*Стентирование
ободочной
и прямой кишки
у онкологических больных*

2

ТОМ 8
2018

Журнал «Онкологическая колопроктология» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов, в которых публикуются основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук.

С 2011 года журнал включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор.

С 2015 года журнал зарегистрирован в CrossRef, статьи индексируются с помощью цифрового идентификатора DOI.

С 2015 года электронная версия журнала представлена в ведущих российских и мировых электронных библиотеках, в том числе EBSCO и DOAJ.

Онкологическая КОЛОПРОКТОЛОГИЯ

ИЗДАНИЕ
для специалистов в области
диагностики и лечения
колоректального рака

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

<http://ok.abvpress.ru>

Целью журнала является поддержка непрерывного медицинского образования специалистов, занимающихся вопросами диагностики и лечения колоректального рака, обобщение доступной информации в области онкопроктологии и публикация ее на русском языке, публикация и анализ результатов отечественных исследований в этой области.

В журнале обзревается наиболее важные научные события, публикуются выводы и постановления крупных конференций и съездов. Обобщенные современные данные по узким тематикам специальности предоставляются в разделе «Обзор литературы». Формат издания также предполагает публикацию клинических наблюдений редких форм заболеваний и применения нестандартных лечебных методик.

В журнале публикуются результаты как фундаментальных, так и клинических исследований, а также освещаются вопросы, связанные с работой врачей смежных специальностей, которые могут быть значимы для профессиональной подготовки кадров.

О С Н О В А Н В 2 0 1 0 Г .

2 ^{ТОМ 8}
'18

Адрес редакции:
115478, Москва, Каширское шоссе, 24,
стр. 15, НИИ канцерогенеза, 3-й этаж.
Тел./факс: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

Статьи направлять по адресу: 115478,
Москва, Каширское шоссе, 24, стр. 15
С.С. Гордееву
e-mail: info@oncoproct.ru

Редактор А.В. Лукина
Координатор В.Е. Бугаёв
Корректор Т.Н. Помилуйко

Дизайн Е.В. Степанова
Верстка Е.А. Прокофьева
Служба подписки и распространения
И.В. Шургаева, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru
Руководитель проекта
А.Г. Прилепская, +7 (965) 319-10-53,
alla@abvpress.ru

*Журнал зарегистрирован
в Федеральной службе по надзору
в сфере связи, информационных
технологий и массовых
коммуникаций ПИ № ФС77-42284
от 08 октября 2010 г.*

**При полной или частичной
перепечатке материалов ссылка
на журнал «Онкологическая
колопроктология» обязательна.**

**Редакция не несет ответственности
за содержание публикуемых
рекламных материалов.**

**В статьях представлена точка
зрения авторов, которая может
не совпадать с мнением редакции.**

ISSN: 2220-3478 (Print)
ISSN: 2413-0583 (Online)

Онкологическая
колопроктология. 2018. Том 8.
№ 2. 1–74

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2018

Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» — 80011

Отпечатано в типографии
ООО «Медиаколор»

Тираж 3000 экз.

[http://ok.abvpress.ru/](http://ok.abvpress.ru)

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Барсуков Юрий Андреевич, д.м.н., профессор, обладатель гранта Президента РФ (2007 г.), лауреат премий Правительства РФ в области науки и техники (2004 и 2013 гг.), Почетный председатель Российского общества специалистов по колоректальному раку (РОСКР), с 2003 по 2013 г. заведующий хирургическим отделением № 3 (онкопроктологии) ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» (НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина) Минздрава России (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Тамразов Расим Ильхамович, д.м.н., старший научный сотрудник хирургического отделения № 3 (онкопроктологии) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Гордеев Сергей Сергеевич, к.м.н., хирург-онколог хирургического отделения № 3 (онкопроктологии) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, ответственный секретарь РОСКР (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Аглуллин Ильдар Рауфович, д.м.н., профессор кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Казань, Россия)

Алиев Вячеслав Афандиевич, д.м.н., старший научный сотрудник хирургического отделения № 3 (онкопроктологии) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Артамонова Елена Владимировна, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения изучения новых противоопухолевых лекарств ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Аюпов Рустем Талгатович, к.м.н., заместитель главного врача по медицинской части, ГБУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан (Уфа, Россия)

Башанкаев Бадма Николаевич, заместитель генерального директора по хирургии, GMS Clinics and Hospitals, ассистент кафедры хирургии института последипломного образования ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Москва, Россия)

Геворкян Юрий Артушевич, д.м.н., профессор, заведующий отделением общей онкологии ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Росмедтехнологий» Минздрава России (Ростов-на-Дону, Россия)

Герштейн Елена Сергеевна, д.б.н., профессор кафедры клинической биохимии и лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической биохимии НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Деньгина Наталья Владимировна, к.м.н., заведующая отделением лучевой терапии ГУЗ «Ульяновский областной клинический онкологический диспансер», доцент кафедры лучевой диагностики и онкологии ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет» (Ульяновск, Россия)

Монсеенко Фёдор Владимирович, д.м.н., заведующий химиотерапевтическим отделением № 1 ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Невольских Алексей Алексеевич, д.м.н., заместитель главного врача клинического радиологического сектора Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, профессор кафедры хирургических болезней Обнинского института атомной энергетики – филиала ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ» (Обнинск, Россия)

Перевощиков Александр Григорьевич, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения патологической анатомии опухолей человека ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Правосудов Игорь Витальевич, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения колопроктологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, вице-президент Международной ассоциации университетских колоректальных хирургов от стран Восточной Европы и России (Санкт-Петербург, Россия)

Ткачев Сергей Иванович, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела радиационной онкологии и радиологического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, вице-президент Российской ассоциации терапевтических радиационных онкологов, член Европейского общества радиологов и онкологов (ESTRO), председатель секции лучевой терапии Московского научного общества рентгенологов и радиологов, лауреат премии Правительства Российской Федерации (Москва, Россия)

Федянин Михаил Юрьевич, к.м.н., старший научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Чуприк-Малиновская Татьяна Петровна, д.м.н., заведующая отделением лучевой терапии ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации (Москва, Россия)

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Баласникова Светлана Сергеевна, к.м.н., научный сотрудник отделения рентгенологии по патологиям желудочно-кишечного тракта, The Royal Marsden Hospital, NHS Foundation Trust (Лондон, Великобритания)

Гоцадзе Илья Давидович, к.м.н., Научно-исследовательский институт клинической медицины, доктор медицины, академик Медицинской академии Грузии (Тбилиси, Грузия)

Гулиев Фуад Адалетович, к.м.н., заведующий отделением онкоурологии Национального центра онкологии Министерства здравоохранения Азербайджанской Республики (Баку, Азербайджанская Республика)
Кохнюк Виктор Тихонович, д.м.н., заместитель директора по хирургии ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» (Минск, Республика Беларусь)
Парваиз Амжад, профессор, директор Европейской школы роботической колоректальной хирургии (EARCS), руководитель отделения лапароскопической и роботической колоректальной хирургии клиники Champalimud Foundation (Лиссабон, Португалия), руководитель отделения колоректальной хирургии клиники Poole General Hospital (Пул, Великобритания)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Алиев Фуад Шамильевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей хирургии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России (Тюмень, Россия)

Бердов Борис Александрович, д.м.н., профессор, заведующий отделением лучевого и хирургического лечения заболеваний абдоминальной области клинического радиологического сектора Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (Обнинск, Россия)

Долгушин Борис Иванович, д.м.н., профессор, директор Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной радиологии, заместитель директора по научной работе Научно-исследовательского института клинической онкологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, лауреат Государственной премии РФ в области науки и техники (Москва, Россия)

Карачун Алексей Михайлович, д.м.н., профессор, заведующий хирургическим отделением абдоминальной онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Рыбаков Евгений Геннадиевич, д.м.н., руководитель отдела онкопроктологии ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России (Москва, Россия)

Тюляндин Сергей Алексеевич, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе Научно-исследовательского института клинической онкологии, заведующий отделением клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, лауреат Государственной премии РФ в области науки и техники (Москва, Россия)

Хатьков Игорь Евгеньевич, д.м.н., директор ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения г. Москвы», заведующий кафедрой факультетской хирургии № 2 ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, член правления Российского общества эндоскопических хирургов, член Ассоциации хирургов-гепатологов России, член Европейской ассоциации эндоскопических хирургов (EAES), Европейского общества хирургов-онкологов (ESSO), Международного общества бариатрических хирургов (IFSO) (Москва, Россия)

Шельгин Юрий Анатольевич, д.м.н., профессор, директор ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, президент Ассоциации колопроктологов России (Москва, Россия)

**THE JOURNAL OF THE REGIONAL PUBLIC ORGANIZATION
“SOCIETY OF COLORECTAL ONCOLOGISTS”**



The journal “Colorectal Onkology” is put on the Higher Attestation Commission (HAC) list of periodicals (the list of leading peer-reviewed scientific journals recommended to publish the basic research results of doctor’s and candidate’s theses). In 2011, it was included in the Research Electronic Library and the Russian Science Citation Index (RSCI) and has an impact factor.

In 2015, the journal has been registered with Cross-Ref; its papers are indexed with the digital object identifier (DOI).

Since 2015, the journal’s electronic version has been available in the leading Russian and international electronic libraries, including EBSCO and DOAJ.

Colorectal **ONCOLOGY**

THE JOURNAL
is intended for specialists
involved in the diagnosis and
treatment of colorectal cancer

QUARTERLY PEER-REVIEWED SCIENTIFIC-AND-PRACTICAL JOURNAL

<http://ok.abvpress.ru>

The aim of the journal is to support the continuous medical education of specialists involved in the diagnosis and treatment of colorectal cancer, a synthesis of available information in the field of oncoproctology and publication in Russian, publication and analysis of results of domestic research in this area.

The journal surveyed the most important scientific events, publishes the conclusions and resolutions of major conferences and congresses. Summarized current data on narrower topics of the specialty are provided in the section "Literature Review". The format of the publication also involves the publication of clinical cases of rare forms of diseases and use of unconventional treatment methods.

The journal publishes results of fundamental and clinical research, and addresses issues related to the work of allied professions, which can be important for professional training.

FOUNDED IN 2010

2 VOL. 8
'18

Editorial Office:
Research Institute of Carcinogenesis,
Floor 3, Build. 15, 24 Kashirskoye Shosse,
Moscow, 115478. Tel./Fax: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

Articles should be sent
to S.S. Gordeev,
Build 15, 24 Kashirskoye Shosse,
Moscow, 115478
or e-mail: info@oncoproct.ru

Editor **A.V. Lukina**
Coordinating Editor **V.E. Bugayov**

Proofreader T.N. Pomiluyko
Designer E.V. Stepanova
Maker-up E.A. Prokofieva

Subscription & Distribution Service
I.V. Shurgaeva, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru

Project Manager
A.G. Prilepskaya +7 (965) 319-10-53,
alla@abvpress.ru

*The journal was registered
at the Federal Service for Surveillance
of Communications, Information*

Technologies, and Mass Media
PI № FS77-42284 dated
08 October 2010.

**If materials are reprinted in whole
or in part, reference must necessarily
be made to the “Onkologicheskaya
Koloproktologiya”.**

**The editorial board is not responsible
for advertising content.**

**The authors’ point of view given
in the articles may not coincide
with the opinion of the editorial board.**

ISSN: 2220-3478 (Print)
ISSN: 2413-0583 (Online)

Onkologicheskaya Koloproktologiya.
2018. Vol. 8. No. 2. 1–74

© PH “ABV-Press”, 2018

Pressa Rossii catalogue index: 80011

Printed at the Mediacolor LLC

3,000 copies

<http://ok.abvpress.ru/>

CHIEF EDITOR

Barsukov Yury A., MD, PhD, Professor, Holder of the Grant of the President of the Russian Federation (2007), Laureate of the Russian Federation Government Prize in Science and Technology (2004 and 2013), Honorary Chairman of the Russian Colorectal Cancer Society (RCCS), since 2003 till 2013 – Head of the Surgical Division No. 3 (Oncoproctology) at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

DEPUTY CHIEF EDITOR

Tamrazov Rasim I., MD, PhD, Senior Researcher of the Surgical Division No. 3 (Oncoproctology) at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

EXECUTIVE EDITOR

Gordeev Sergey S., MD, PhD, Surgeon-Oncologist of the Surgical Division No. 3 (Oncoproctology) at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Executive Secretary of RCCS (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

Agliullin Ildar R., MD, PhD, Professor in the Department of Oncology, Radiology and Palliative Medicine at the Kazan State Medical Academy – a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia (Kazan, Russia)

Aliev Vyacheslav A., MD, PhD, Senior Researcher in the Surgical Department No. 3 (Colorectal Oncology) at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Artamonova Elena V., MD, PhD, Leading Researcher in the Department of Novel Antitumor Drugs at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Ayupov Rustem T., MD, PhD, Deputy Chief Physician at the Republican Clinical Oncologic Dispensary, Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan (Ufa, Russia)

Bashankaev Badma N., Deputy Director for Surgery at GMS Clinics and Hospitals; Assistant in the Department of Surgery at the Institute of Postgraduate Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Gevorkyan Yuriy A., MD, PhD, Professor, Head of the Department of General Oncology at the Rostov Research Institute of Oncology, Rosmedtechnologies (Rostov-on-Don, Russia)

Gershtein Elena S., PhD, Professor in the Department of Clinical Biochemistry and Laboratory Diagnostics at A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia; Leading Researcher in the Laboratory of Clinical Biochemistry at the Research Institute of Clinical Oncology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Dengina Natalya V., MD, PhD, Head of the Radiotherapy Division at Ulyanovsk Regional Clinical Oncologic Dispensary; Associate Professor in the Department of Diagnostics Radiology and Oncology at the Ulyanovsk State University (Ulyanovsk, Russia)

Moiseenko Fedor V., MD, PhD, Head of the Chemotherapy Division No. 1 at the Saint Petersburg Clinical Research Center for Specialized Medical Care (Oncology), Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

Nevolskikh Aleksey A., MD, PhD, Deputy Chief Physician in the Clinical Radiology Department at A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – a branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia; Professor in the Department of Surgery at the Obninsk Institute for Nuclear Power Engineering – a branch of the National Research Nuclear University MEPhI (Moscow Engineering Physics Institute) (Obninsk, Russia)

Perevoschikov Aleksandr G., MD, PhD, Professor, Leading Researcher in the Department of Human Tumors Pathological Anatomy at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Pravosudov Igor V., MD, PhD, Professor, Leading Researcher in the Department of Coloproctology at N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; Vice-President of the International Society of University Colon and Rectal Surgeons from East European Countries and Russia (Saint-Petersburg, Russia)

Tkachev Sergey I., MD, PhD, Principal Researcher in the Department of Radiation Oncology and the Department of Radiology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; Vice-President of the Russian Association of Therapeutic Radiation Oncologists; Member of the European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO), Chairman of the Section of Radiotherapy at Moscow Scientific Society of Roentgenologists and Radiologists, Laureate of the Russian Government Award (Moscow, Russia)

Fedyanin Mikhail Yu., MD, PhD, Senior Researcher in the Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Chuprik-Malinovskaya Tatyana P., MD, PhD, Head of the Division of Radiation Therapy at the Central Clinical Hospital with Polyclinic, Department for Presidential Affairs of the Russian Federation (Moscow, Russia)

FOREIGN EDITORS

Balyasnikova Svetlana S., MD, PhD, Researcher in the Department of Gastrointestinal Radiology at the Royal Marsden Hospital, NHS Foundation Trust (London, United Kingdom)

Gotsadze Ilya D., MD, PhD, Research Institute of Clinical Medicine, Academician of the Medical Academy of Georgia (Tbilisi, Georgia)

Guliev Fuad A., MD, PhD, Head of the Division of Oncologic Urology at the National Center of Oncology, Ministry of Health of the Republic of Azerbaijan (Baku, Republic of Azerbaijan)

Kokhnyuk Victor T., MD, PhD, Deputy Director for Surgery at N.N. Alexandrov Republican Research and Clinical Center of Oncology and Medical Radiology (Minsk, Republic of Belarus)

Parvaiz Amjad, Professor, Director of the European Academy of Robotic Colorectal Surgery (EARCS), Head of the Laparoscopic and Robotic Colorectal Surgery Unit at the Champalimaud Clinical Centre (Lisbon, Portugal), Head of the Colorectal Surgery Unit at Poole General Hospital (Poole, United Kingdom)

EDITORIAL COUNCIL

Aliev Fuad Sh., MD, PhD, Professor, Head of the Department of General Surgery at the Tumen State Medical University, Ministry of Health of Russia (Tumen, Russia)

Berdov Boris A., MD, PhD, Professor, Head of the Division of Radiotherapy and Surgical Treatment of Abdominal Tumors at A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – a branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia)

Dolgushin Boris I., MD, PhD, Professor, Director of the Research Institute of Clinical and Experimental Radiology; Deputy Director for the Scientific Work at the Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; Laureate of the Russian National Award in Science and Technology (Moscow, Russia)

Karachun Aleksey M., MD, PhD, Professor, Head of the Surgical Department for Abdominal Oncology at N.N. Petrov National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

Rybakov Evgeniy G., MD, PhD, Head of the Oncoproctology Department at A.N. Ryzhikh State Scientific Center of Coloproctology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Tjulandin Sergey A., MD, PhD, Professor, Deputy Director for the Scientific Work at the Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; Laureate of the Russian National Award in Science and Technology (Moscow, Russia)

Khatkov Igor E., MD, PhD, Director of Moscow Research and Clinical Center, Moscow Healthcare Department; Head of the Department of Faculty Surgery No. 2 at A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia; Board Member of the Russian Society of Endoscopic Surgeons; Member of the Association of Hepatologists Surgeons of Russia; Member of the European Association of Endoscopic Surgeons (EAES), the European Society of Surgical Oncology (ESSO), International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO) (Moscow, Russia)

Shelygin Yuriy A., MD, PhD, Professor, Director of A.N. Ryzhikh State Scientific Center of Coloproctology, Ministry of Health of Russia; President of the Russian Association of Coloproctologists (Moscow, Russia)

Содержание

От редакции	10
-------------------	----

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

<i>О.А. Рахимов, С.С. Гордеев, В.А. Алиев, З.З. Мамедли, Д.В. Кузьмичев, Ю.А. Барсуков, А.О. Расулов</i> Непосредственные и отдаленные результаты лапароскопической правосторонней гемиколэктомии с D3-лимфодиссекцией: опыт 1 центра	11
--	----

<i>Е.Г. Рыбаков, Ю.А. Шельгин, М.А. Тарасов, М.В. Алексеев, В.Н. Кашников</i> Влияние несостоятельности анастомоза на онкологические результаты лечения больных раком прямой кишки	18
---	----

<i>М.Ю. Федянин, Х.Х.-М. Эльснукаева, И.А. Покатаев, А.А. Трякин, А.А. Буланов, О.В. Сехина, Д.А. Чекини, Е.О. Игнатова, С.С. Гордеев, В.А. Алиев, Д.В. Кузьмичев, З. Мамедли, М.В. Черных, В.В. Глебовская, С.И. Ткачев, Н.А. Козлов, С.А. Тюляндин</i> Роль адьювантной химиотерапии у больных раком прямой кишки после предоперационной химиолучевой терапии: результаты ретроспективного исследования	24
--	----

<i>М.Ю. Федянин, А.А. Трякин, С.А. Тюляндин</i> Метаанализ исследований по оценке эффективности продолжения применения антиангиогенных препаратов во 2-й линии терапии больных метастатическим раком толстой кишки в зависимости от мутационного статуса гена <i>KRAS</i>	38
--	----

<i>С.Н. Щаева</i> Экстренные резекционные вмешательства у больных осложненным раком правой и левой половины ободочной кишки: отдаленные результаты	46
---	----

<i>И.Н. Юричев, И.А. Карасев, В.В. Верещак, М.С. Бурдюков, О.А. Малихова, А.Г. Малихов</i> Стентирование ободочной и прямой кишки у онкологических больных	55
---	----

<i>О.А. Власов, Ю.А. Барсуков, С.И. Ткачев, С.С. Гордеев, В.Ф. Царюк, В.А. Алиев</i> Редукция стадии заболевания и показатели лечебного патоморфоза при различных вариантах программы полирадиомодификации в схемах комбинированного лечения больных раком прямой кишки	63
--	----

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ	73
-------------------------------------	----

Contents

Editorial	10
ORIGINAL REPORT	
<i>O.A. Rakhimov, S.S. Gordeev, V.A. Aliev, Z.Z. Mamedli, D.V. Kuzmichev, Yu.A. Barsukov, A.O. Rasulov</i> Short-term and long-term outcomes of laparoscopic right hemicolectomy with D3 lymph node dissection: experience of one clinic	11
<i>E.G. Rybakov, Yu.A. Shelygin, M.A. Tarasov, M.V. Alekseev, V.N. Kashnikov</i> Impact of anastomotic leakage on outcomes in patients with rectal cancer	18
<i>M.Yu. Fedyanin, Kh.Kh.-M. El'sunkaeva, I.A. Pokataev, A.A. Tryakin, A.A. Bulanov, O.V. Sekhina, D.A. Chekini, E.O. Ignatova, S.S. Gordeev, V.A. Aliev, D.V. Kuzmichev, Z. Mamedli, M.V. Chernykh, V.V. Glebovskaya, S.I. Tkachev, N.A. Kozlov, S.A. Tjulandin</i> Role of adjuvant chemotherapy in patients with rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy: results of a retrospective study	24
<i>M.Yu. Fedyanin, A.A. Tryakin, S.A. Tjulandin</i> Efficacy of continuing anti-angiogenic agents in the second-line treatment for metastatic colon cancer depending on the KRAS mutation status: a meta-analysis	38
<i>S.N. Schaeva</i> Emergency resections in patients with complicated right- and left-sided colon cancer: long-term outcomes	46
<i>I.N. Yurichev, I.A. Karasev, V.V. Vereschak, M.S. Burdyukov, O.A. Malikhova, A.G. Malikhov</i> Colorectal stenting in cancer patients.	55
<i>O.A. Vlasov, Yu.A. Barsukov, S.I. Tkachev, S.S. Gordeev, V.F. Tsaryuk, V.A. Aliev</i> Tumor downstaging and therapeutic pathomorphosis in rectal cancer patients receiving combination therapy with various polyradiomodification regimens	63
INFORMATION FOR AUTHORS	73

От редакции

Многоуважаемые коллеги!

Этот выпуск «Онкологической колопроктологии» — один из редких, в которых все статьи представлены оригинальными исследованиями. Редакция приняла решение не переносить часть материалов в следующие выпуски и не заменять их обзорами литературы и отдельными наблюдениями. Наша основная цель — обзор достижений в сфере отечественных клинических исследований и помощь в донесении их данных до широкой аудитории специалистов. Мы надеемся, что читателям будет столь же интересно ознакомиться с результатами этих работ, как было нам в процессе подготовки этого номера.

За те 7 лет, в течение которых мы выпускаем наш журнал, стоит отметить значительное повышение качества не только дизайна, но и оформления научных исследований российскими специалистами. Стало рутинным представление диаграммы включения пациентов в исследование «patient flow chart», которая раньше игнорировалась большинством авторов и была уделом только крупных международных изданий с высокими индексами цитирования. Структурирование и правильное распределение информации в статье обеспечивают ее более легкое восприятие и, что самое важное, воспроизводимость и возможность проверки полученных результатов. Можно констатировать, что уже не только единичные, но целый ряд российских работ соответствуют качественному международному уровню не только по заложенным в них идеям, но и по понятному стандартизованному методу представления данных. К сожалению, исторически мы не раз сталкивались с ситуациями, когда новаторские идеи наших ученых не находили понимания в международном сообществе во многом из-за недостатков изложения их в научных журналах и отсутствия описания необходимых аспектов дизайна и процесса анализа.

Мы надеемся, что многие из читателей впервые увидят этот номер на замечательном научном мероприятии нашей северной столицы — онкологическом форуме «Белые ночи». На сегодняшний день это один из наиболее крупных и информативных онкологических конгрессов в России. Редакция желает удачи его организаторам и надеется встретиться с нашей аудиторией на самом мероприятии.

*Искренне Ваша,
редакционная коллегия*

Непосредственные и отдаленные результаты лапароскопической правосторонней гемиколэктомии с D3-лимфодиссекцией: опыт 1 центра

О.А. Рахимов, С.С. Гордеев, В.А. Алиев, З.З. Мамедли, Д.В. Кузьмичев, Ю.А. Барсуков, А.О. Расулов

Хирургическое отделение № 3 (проктологическое) ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Сергей Сергеевич Гордеев ss.netoncology@gmail.com

Цель исследования — изучить непосредственные и отдаленные результаты правосторонней гемиколэктомии с расширенной лимфодиссекцией на основании опыта 1 клиники.

Материалы и методы. Данная работа основана на ретроспективном анализе проспективно собранной базы данных всех больных раком правых отделов толстой кишки, которым выполнялась лапароскопическая правосторонняя гемиколэктомия с D3-лимфодиссекцией в период с 2013 по 2018 г. Исследуемые параметры включали интраоперационную кровопотерю, продолжительность операции (анализировались на основании данных наркозных карт), частоту послеоперационных осложнений, сроки госпитализации, длительность лимфорей, сроки восстановления функции желудочно-кишечного тракта, целостность фасции мезоколон, число и локализацию удаленных лимфатических узлов.

Результаты. Всего в указанном объеме было прооперировано 50 пациентов. Конверсий не отмечено. Медиана времени операции составила 185 мин, медиана объема кровопотери — 30 мл. Послеоперационной летальности не зафиксировано. Общая частота послеоперационных осложнений — 12 (24 %) случаев, частота повторных операций — 2 (4 %). Медиана числа изученных лимфатических узлов — 26, высокое качество (G₃) препарата достигнуто у 48 (96 %) пациентов. При медиане наблюдения 19,5 мес отмечены 2 (4 %) случая прогрессирования заболевания — развитие метастазов в печень.

Выводы. Наши данные подтверждают безопасность использования лапароскопического доступа для выполнения резекций правых отделов ободочной кишки с D3-лимфодиссекцией.

Ключевые слова: рак ободочной кишки, лапароскопическая хирургия, мезоколонэктомия, D3-лимфодиссекция

Для цитирования: Рахимов О.А., Гордеев С.С., Алиев В.А. и др. Непосредственные и отдаленные результаты лапароскопической правосторонней гемиколэктомии с D3-лимфодиссекцией: опыт 1 центра. Онкологическая колопроктология 2018;8(2):11–7.

DOI: 10.17650/2220-3478-2018-8-2-11-17

Short-term and long-term outcomes of laparoscopic right hemicolectomy with D3 lymph node dissection: experience of one clinic

O.A. Rakhimov, S.S. Gordeev, V.A. Aliev, Z.Z. Mamedli, D.V. Kuzmichev, Yu.A. Barsukov, A.O. Rasulov

Surgical Department No. 3 (Department of Proctology) of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Objective: to assess short-term and long-term outcomes of right hemicolectomy with extensive lymph node dissection using the experience of one clinic.

Materials and methods. This retrospective study analyzed data from a prospectively collected database containing information on all patients with right-sided colon cancer that underwent laparoscopic right hemicolectomy with D3 lymph node dissection between 2013 and 2018. We estimated intraoperative blood loss, surgery duration (taken from anesthetic records), frequency of postoperative complications, length of in-hospital stay, duration of lymphorrhea, time to gastrointestinal recovery, integrity of the mesocolon, number and location of removed lymph nodes.

Results. A total of 50 underwent laparoscopic right hemicolectomy with D3 lymph node dissection. No cases of surgical conversion were registered. Median surgery duration was 185 min; median blood loss was 30 mL. No postoperative mortality was observed in the study cohort. Twelve (24 %) patients had postoperative complications; 2 (4 %) patients underwent repeated surgery. Median number of lymph nodes examined was 26; high-quality specimens (G₃) were obtained in 48 (96 %) patients. At a median follow-up of 19.5 months, 2 (4 %) patients had disease progression (developed liver metastases).

Conclusion. Our results confirm safety of laparoscopic approach for right colon resection with D3 lymph node dissection

Key words: colon cancer, laparoscopic surgery, mesocolic excision, D3 lymph node dissection

For citation: Rakhimov O.A., Gordeev S.S., Aliev V.A. et al. Short-term and long-term outcomes of laparoscopic right hemicolectomy with D3 lymph node dissection: experience of one clinic. Onkologicheskaya Koloproktologiya = Colorectal Oncology 2018;8(2):11–7.

Введение

Операции с расширенной лимфодиссекцией у больных раком ободочной кишки все шире входят в клиническую практику, несмотря на то что данные об их эффективности получены преимущественно на основании нерандомизированных исследований [1–3].

В Японии и некоторых странах Азии D3-лимфодиссекция входит в стандарты хирургического лечения рака ободочной кишки [4]. В странах Европы, в США и России D3-лимфодиссекция у больных раком толстой кишки обычно выполняется в рамках операции с тотальной мезоколонэктомией, которая предполагает удаление участка кишки на большем протяжении, а также удаление большей по объему площади мезоколон.

Подобные оперативные вмешательства стали широко внедряться в клиническую практику сравнительно недавно, после публикации в 2009 г. автором методики профессором W. Hohenberger многолетнего опыта собственной клиники [1]. Технически подобные операции требуют более сложных хирургических навыков и знания анатомии от практикующего специалиста. Несмотря на то что в оригинальном описании операция выполнялась только из открытого доступа, проведение подобных операций с использованием малоинвазивных технологий было только вопросом времени.

Цель данного исследования — изучить непосредственные и отдаленные результаты правосторонней гемиколэктомии с расширенной лимфодиссекцией на основании опыта 1 клиники.

Материалы и методы

Данная работа основана на ретроспективном анализе проспективно собранной базы данных всех больных раком правых отделов толстой кишки, которым выполнялась лапароскопическая правосторонняя гемиколэктомия с D3-лимфодиссекцией в проктологическом отделении ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 2013 по 2018 г. Границей правых отделов толстой кишки считался уровень отхождения средней ободочной артерии. Из исследования исключали пациентов с метастатическим раком ободочной кишки, пациентов, которым операции проводились в экстренном порядке, а также больных, которым по причине местного распространения опухолевого процесса требовалось выполнение панкреатодуоденальной резекции.

Предоперационное обследование с целью стадирования опухоли включало колоноскопию, гистологическое исследование опухолевой ткани, компьютерную томографию брюшной полости с внутривенным контрастированием, компьютерную томографию или рентгенографию грудной клетки, определение уровней маркеров — раково-эмбрионального антигена и СА 19-9, гастроскопию, ультразвуковое исследование брюшной полости и малого таза.

Исследуемые параметры включали интраоперационную кровопотерю, продолжительность операции (анализировались на основании данных наркозных карт), частоту послеоперационных осложнений, сроки госпитализации, длительность лимфореи, сроки восстановления функции желудочно-кишечного тракта, целостность фасции мезоколон, число и локализацию удаленных лимфатических узлов.

Периоперационное ведение всех пациентов, которым выполнялись лапароскопические вмешательства, осуществляли в соответствии с протоколом ускоренной реабилитации [5]. Послеоперационные осложнения оценивали по шкале Clavien–Dindo [6].

Вырезку и маркировку лимфатических узлов проводили с участием хирурга после макроскопической оценки удаленного препарата и изучения морфометрических параметров (рис. 1). Качество мезоколонэктомии оценивали в соответствии с методом, предложенным N. West и соавт. [7].

Лимфатические узлы классифицировали на периколеческие (201, 211, 221), промежуточные (202, 212, 222) и апикальные (203, 213, 223) в соответствии с классификацией Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) [4].

При проведении лапароскопической правосторонней гемиколэктомии использовали 4 основных порта.

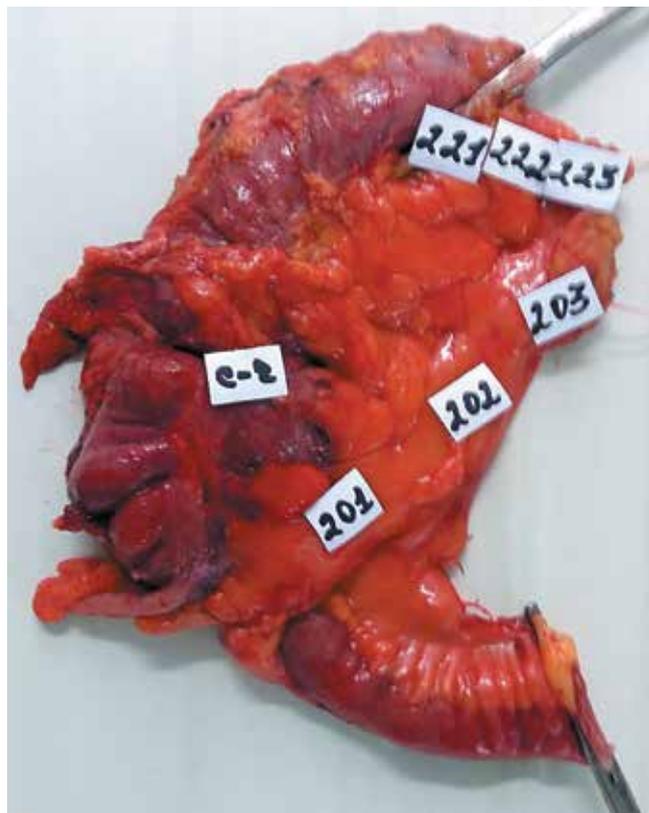


Рис. 1. Вид удаленного препарата после мезоколонэктомии с D3-лимфодиссекцией

Fig. 1. Gross specimen after mesocolic excision with D3 lymph node dissection

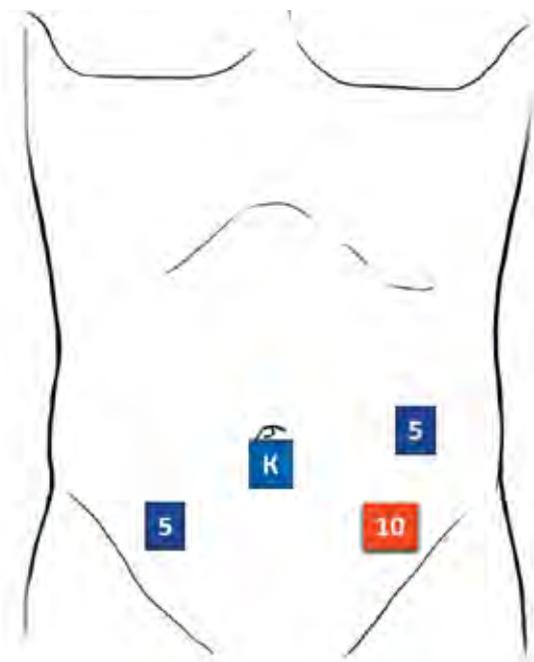


Рис. 2. Схема постановки портов при выполнении лапароскопической правосторонней гемиколэктомии: 5 – 5-миллиметровый порт, 10 – 10-миллиметровый порт, К – камера

Fig. 2. Port placement layout for laparoscopic right hemicolectomy: 5 – 5 mm port, 10 – 10 mm port, K – camera

Для камеры 10-миллиметровый порт устанавливали непосредственно под пупком (однако допускалось изменение его расположения при наличии индивидуальных анатомических особенностей пациента). Основной рабочий 10-миллиметровый порт устанавливали в левой подвздошной области выше *os iliaca ant. sup.* на 2–3 см. Также использовали два 5-миллиметровых порта: в правой подвздошной области и в левой подреберно-подвздошной области (рис. 2).

Хирург располагался между ног пациента, справа от него и слева от пациента находились ассистент с камерой и 2-й ассистент. Через 5-миллиметровый порт справа осуществляли тракцию–контртракцию с помощью эндоскопического граспера, через 10-миллиметровый порт слева – непосредственно мобилизацию с помощью монополярных инструментов и ультразвукового диссектора, а также клипирование сосудов. При выполнении лапароскопических операций предпочтение отдавали медиолатеральному методу мобилизации правых отделов толстой кишки. Исключение составляли пациенты с выраженным висцеральным ожирением, спаечным процессом, когда идентификация эмбрионального анатомического слоя могла быть легче выполнена с латеральной стороны.

Вскрывали брюшину под *a. ileocolica*, идентифицировали слой между фасциями Toldt и Gerota, при условии хорошей визуализации проводили максимальную мобилизацию в латеральном и краниальном направлениях, обнажали головку поджелудочной железы и «подкову» двенадцатиперстной кишки.

При выполнении D3-лимфодиссекции выделяли основание *a. et v. ileocolicae* (для выхода на основание мобилизацию проводили вдоль первых подвздошных сосудов), лигировали их у основания и продолжали мобилизацию в краниальном направлении вдоль стенки *v. mesenterica sup.* Мобилизацию проводили в краниальном направлении до уровня отхождения *a. et v. colicae mediae*. При наличии у пациента *a. colica dextra* ее также лигировали у основания. В процессе мобилизации визуализировали ствол Henle, лигировали впадающие в него *v. colica dextra* и *v. colica dextra superior*. При локализации опухоли в области печеночного изгиба ободочной кишки и проксимальной трети поперечной ободочной кишки *a. colica media* лигировали у основания, при других локализациях опухоли проводили лимфодиссекцию от основания *a. colica media* и пересекали только ее правую ветвь. *A. et v. gastrocolicae* рутинно не резецировали, показанием к их резекции было только наличие местно-распространенного рака печеночного изгиба или проксимальной трети поперечной ободочной кишки.

После этого вскрывали брюшину латерального канала и переходной складки между слепой кишкой и связкой Трейтца. Рассекали желудочно-ободочную связку, мобилизовали проксимальную и среднюю треть поперечной ободочной кишки, печеночный изгиб ободочной кишки.

Анастомоз формировали экстракорпорально, мини-лапаротомию выполняли в параумбиликальной области продольным разрезом до 5–6 см.

Статистический анализ проводили с использованием программы SPSS v. 22. Для оценки качественных признаков использовали таблицы сопряжения 2 × 2, при малых выборках – точный тест Фишера, также использовали χ^2 -тест с поправкой Йетса на непрерывность. Для критериев с нормальным распределением использовали тест Стьюдента, для сравнения медиан числовых значений – критерий Манна–Уитни. Во всех случаях анализ проводили с двусторонним значением *p*. Для выполнения анализа прогностических факторов использовали логистическую регрессию. Выживаемость оценивали по методу Каплана–Мейера. Для сравнения кривых выживаемости использовали *log-rank*-тест. Общую выживаемость вычисляли с даты операции до даты смерти пациента, безрецидивную выживаемость – с даты операции до даты смерти или прогрессирования заболевания (учитывали наиболее раннее событие), опухолевоспецифичную выживаемость – с даты операции до даты прогрессирования рака ободочной кишки или смерти пациента от рака ободочной кишки.

Результаты.

Характеристики исследуемой группы представлены в табл. 1.

Медиана возраста пациентов составила 62,5 года (от 28 до 83 лет). У 12 (24 %) пациентов опухоль

Таблица 1. Характеристики исследуемой группы пациентов, n = 50
Table 1. Patient characteristics, n = 50

Показатель Parameter	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)
Пол: Gender:	
мужской male	19 (38)
женский female	31 (62)
Индекс массы тела >30 кг/м ² : Body mass index >30 kg/m ² :	
да yes	11 (22)
нет no	39 (78)
Локализация опухоли: Tumor location:	
слепая кишка cecum	23 (46)
восходящая ободочная кишка ascending colon	15 (30)
печеночный изгиб ободочной кишки hepatic flexure of the colon	6 (12)
проксимальная треть поперечной ободочной кишки proximal third of the transverse colon	6 (12)
pT:	
1	3 (6)
2	16 (32)
3	24 (48)
4	7 (14)
pN:	
0	43 (86)
1–2	7 (14)
Уровень раково-эмбрионального антигена, нг/мл: Level of oncofetal antigen ng/mL:	
<5	43 (86)
>5	7 (14)

локализовалась в печеночном изгибе ободочной кишки или поперечной ободочной кишке, что требовало расширения объема операции и перевязки у основания *a. colica media*.

У 7 (14 %) пациентов малоинвазивные вмешательства выполнялись, несмотря на наличие местно-распространенного (T4) опухолевого процесса.

Ни у одного пациента не потребовалась конверсия в открытый доступ.

Мобилизация проводилась у подавляющего большинства пациентов (42 (84 %)) медиолатерально.

Интраоперационные характеристики представлены в табл. 2.

Учитывая расширенный объем лимфодиссекции, несмотря на следование протоколу ускоренной реабилитации пациентов, в большинстве случаев проводили дренирование брюшной полости – у 41 (82 %) пациента.

Таблица 2. Интраоперационные характеристики в исследуемой группе пациентов

Table 2. Intraoperative characteristics in the group studied

Показатель Parameter	Значение, медиана (мин.–макс.) Median (min.–max.)
Продолжительность операции, мин Surgery duration, min	185 (130–345)
Объем кровопотери, мл Blood loss, mL	30 (30–300)

Кровопотеря у подавляющего большинства пациентов была минимальной, клинически значимой кровопотери не отмечено. Максимальная продолжительность операции составила 3 ч.

В табл. 3 суммированы данные по срокам активизации пациентов.

Таблица 3. Сроки восстановления функции желудочно-кишечного тракта и активизации пациентов в исследуемой группе, n = 50

Table 3. Time to gastrointestinal recovery and patient activation in the group studied, n = 50

Показатель Parameter	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)
Время до восстановления перистальтики, ч: Time to restoration of peristalsis, h:	
<6	14 (28)
6–11	33 (66)
12–24	3 (6)
Время до приема жидкой пищи, ч: Time to first liquid meal, h:	
<6	14 (28)
6–11	33 (66)
12–24	3 (6)
Время до восстановления нормального питания, ч: Time to restoration of normal nutrition, h:	
12–24	26 (52)
48	23 (46)
72	1 (2)
Время до полной активизации, ч: Time to complete activation, h:	
6–11	4 (8)
12–24	20 (40)
48	25 (50)
72	1 (2)

Как видно из табл. 3, несмотря на выполнение расширенного объема лимфодиссекции, все, кроме 1 пациента, были активизированы и восстановили нормальный режим питания в течение 2 сут после операции. Медиана продолжительности госпитализации составила 7 сут (от 5 до 25 сут).

Послеоперационной летальности не отмечено. Данные о послеоперационных осложнениях представлены в табл. 4.

Таблица 4. Послеоперационные осложнения в исследуемой группе пациентов, n = 50

Table 4. Postoperative complications in the group studied, n = 50

Степень осложнений (по Clavien–Dindo) Clavien–Dindo grade	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)
I	4 (8)
II	6 (12)
IIIВ	2 (4)
<i>Всего</i> <i>Total</i>	12 (24)

Среди осложнений I степени были серома мини-лапаротомной раны у 2 пациентов, диарея у 1 пациента и лихорадка в послеоперационном периоде у 1 пациента. Осложнения II степени включали пневмонию у 2 пациентов, тромбоз глубоких вен нижних конечностей у 2 пациентов, псевдомембранозный колит у 1 пациента и кровотечение по дренажу. В группе пациентов, которым были выполнены D3-лапароскопические операции, отмечены 2 тяжелых осложнения, потребовавшие выполнения повторных оперативных вмешательств: эвентрация в области мини-лапаротомной раны и нагноение лимфатической кисты. Нагноение лимфатической кисты произошло у пациента, у которого не функционировал установленный после 1-й операции дренаж. Во время повторной операции установлены 2 дренажа, лимфорей продолжалась до 13 сут. Дальнейшее течение послеоперационного периода гладкое, пациент в удовлетворительном состоянии был выписан из стационара.

Медиана числа изученных лимфатических узлов составила 26 (от 4 до 68), при этом медиана числа изученных лимфатических узлов апикальной группы – 5 (от 0 до 22). Поражение апикальных лимфатических узлов выявлено у 2 (4 %) пациентов; у одного из них метастазы развились через 11,6 мес после операции, пациент получает системную химиотерапию, другой пациент жив без признаков заболевания при наблюдении в течение 12,9 мес.

Качество удаления препарата и сохранения фасции мезоколон оценено как высокое (G₃) у 48 (96 %) пациентов, как удовлетворительное (G₂) – у 1 (2 %) и как низкое – у 1 (2 %) пациента.

Медиана срока наблюдения в исследуемой группе составила 19,5 мес (от 6 до 43,3 мес). Ни одного рецидива не отмечено. У 2 (4 %) пациентов развились метастазы в печени.

Общая 2-летняя выживаемость составила 100 %, безрецидивная выживаемость – 93,4 % (рис. 3).

Обсуждение

Данное исследование – одно из немногих в России, посвященных изучению технической выполни-

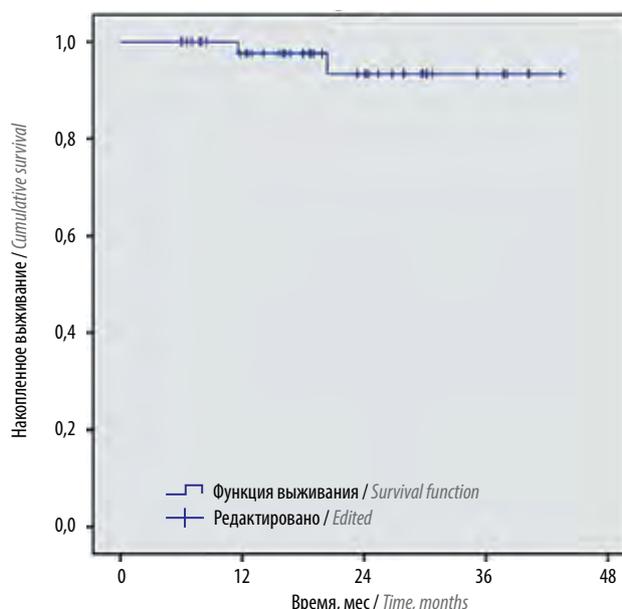


Рис. 3. Безрецидивная выживаемость в исследуемой группе пациентов

Fig. 3. Relapse-free survival in the group studied

мости и безопасности использования лапароскопического доступа для выполнения правосторонней гемиколэктомии с расширенной лимфодиссекцией.

Техническая выполнимость подобных вмешательств подтверждается отсутствием конверсий в нашей исследуемой группе, а также высоким качеством препарата (G₃) у подавляющего большинства (92 %) пациентов. При этом другие авторы отмечают, что конверсия может требоваться до 10,4 % случаев [8].

Медиана продолжительности операций в нашем исследовании (185 мин) на уровне или ниже показателей, полученных в рандомизированных исследованиях, где выполнялись D2-лапароскопические резекции ободочной кишки: 142 мин в BARCELONA trial [9, 10], 180 мин в CLASSIC trial [11–14], 145 мин в COLOR trial [15, 16], 150 мин в COST trial [17, 18]. Продолжительность лапароскопических операций с D3-лимфодиссекцией, по данным литературы, варьирует от 133 до 258 мин [19, 20].

Кровопотеря во время лапароскопических операций, как и в других исследованиях, была незначительной, а сроки восстановления пациентов – малыми [19, 20].

Общая частота осложнений в нашем исследовании была относительно высокой – 24 %, однако только у 4 % больных они потребовали выполнения повторных хирургических вмешательств. Для сравнения: в исследовании J. W. Shin и соавт. общая частота осложнений была ниже – 17,8 %, однако у 5,9 % пациентов была отмечена несостоятельность межкишечных анастомозов [21]. Данное осложнение в нашей исследуемой группе не встречалось. В исследовании L. Y. Zhao и соавт. частота осложнений составила 11,8 %, у 1,7 % пациентов имелась несостоятельность анастомоза [8]. В рандомизированном исследовании S. Yamamoto

и соавт. частота осложнений была 14,3 %, повторные операции потребовались 1,7 % больных [20].

В нашей исследуемой группе отмечается тенденция к высоким отдаленным результатам лечения, однако медиана срока наблюдения пока недостаточна для объективного сравнения с результатами других работ.

К преимуществам нашего исследования следует отнести наличие однородной исследуемой группы без искусственной селекции пациентов. Включались больные с высоким индексом массы тела и пациенты с местно-распространенным (T4) раком ободочной кишки. Также проводился качественный морфологи-

ческий контроль удаленных препаратов, что позволяет объективно судить об адекватности использования лапароскопического доступа для выполнения подобных операций. К недостаткам исследования относятся сравнительно небольшая исследуемая группа и низкая медиана срока наблюдения, не позволяющая провести сравнительный анализ отдаленных результатов лечения.

Таким образом, результаты нашего исследования подтверждают безопасность и выполнимость лапароскопических D3-лимфодиссекций для лечения больных раком правых отделов ободочной кишки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Hohenberger W., Weber K., Matzel K. et al. Standardized surgery for colonic cancer: complete mesocolic excision and central ligation – technical notes and outcome. *Colorectal Dis* 2009;11(4):354–64; discussion 364–5. PMID: 19016817. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2008.01735.x.
- Bertelsen C.A., Neuenschwander A.U., Jansen J.E. et al. Disease-free survival after complete mesocolic excision compared with conventional colon cancer surgery: a retrospective, population-based study. *Lancet Oncol* 2015;16(2):161–8. PMID: 25555421. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)71168-4.
- Agalianos C., Gouvas N., Dervenis C. et al. Is complete mesocolic excision oncologically superior to conventional surgery for colon cancer? A retrospective comparative study. *Ann Gastroenterol* 2017;30(6):688–96. PMID: 29118565. DOI: 10.20524/aog.2017.0197.
- Watanabe T., Itabashi M., Shimada Y. et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2010 for the treatment of colorectal cancer. *Int J Clin Oncol* 2012;17(1):1–29. DOI: 10.1007/s10147-011-0315-2.
- Lassen K., Soop M., Nygren J. et al. Consensus review of optimal perioperative care in colorectal surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Group recommendations. *Arch Surg* 2009;144(10):961–9. PMID: 19841366. DOI: 10.1001/archsurg.2009.170.
- Clavien P.A., Barkun J., de Oliveira M.L. et al. The Clavien – Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg* 2009;250(2):187–96. PMID: 19638912. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181b13ca2.
- West N.P., Hohenberger W., Weber K. et al. Complete mesocolic excision with central vascular ligation produces an oncologically superior specimen compared with standard surgery for carcinoma of the colon. *J Clin Oncol* 2010;28(2):272–8. PMID: 19949013. DOI: 10.1200/JCO.2009.24.1448.
- Zhao L.Y., Liu H., Wang Y.N. et al. Techniques and feasibility of laparoscopic extended right hemicolectomy with D3 lymphadenectomy. *World J Gastroenterol* 2014;20(30):10531–6. PMID: 25132772. DOI: 10.3748/wjg.v20.i30.10531.
- Lacy A.M., García-Valdecasas J.C., Delgado S. et al. Laparoscopy-assisted colectomy versus open colectomy for treatment of non-metastatic colon cancer: a randomised trial. *Lancet* 2002;359(9325):2224–9. PMID: 12103285. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)09290-5.
- Lacy A.M., Delgado S., Castells A. et al. The long-term results of a randomized clinical trial of laparoscopy-assisted versus open surgery for colon cancer. *Ann Surg* 2008;248(1):1–7. PMID: 18580199. DOI: 10.1097/SLA.0b013e31816a9d65.
- Jayne D.G., Thorpe H.C., Copeland J. et al. Five-year follow-up of the Medical Research Council CLASICC trial of laparoscopically assisted versus open surgery for colorectal cancer. *Br J Surg* 2010;97(11):1638–45. PMID: 20629110. DOI: 10.1002/bjs.7160.
- Green B.L., Marshall H.C., Collinson F. et al. Long-term follow-up of the Medical Research Council CLASICC trial of conventional versus laparoscopically assisted resection in colorectal cancer. *Br J Surg* 2013;100(1):75–82. PMID: 23132548. DOI: 10.1002/bjs.8945.
- Jayne D.G., Guillou P.J., Thorpe H. et al. Randomized trial of laparoscopic-assisted resection of colorectal carcinoma: 3-year results of the UK MRC CLASICC Trial Group. *J Clin Oncol* 2007;25(21):3061–8. PMID: 17634484. DOI: 10.1200/JCO.2006.09.7758.
- Guillou P.J., Quirke P., Thorpe H. et al. Short-term endpoints of conventional versus laparoscopic-assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASICC trial): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005;365(9472):1718–26. PMID: 15894098. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)66545-2.
- Veldkamp R., Kuhry E., Hop W.C. et al. Laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: short-term outcomes of a randomised trial. *Lancet Oncol* 2005;6(7):477–84. PMID: 15992696. DOI: 10.1016/S1470-2045(05)70221-7.
- Colon Cancer Laparoscopic or Open Resection Study Group, Buunen M., Veldkamp R. et al. Survival after laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: long-term outcome of a randomised clinical trial. *Lancet Oncol* 2009;10(1):44–52. PMID: 19071061. DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70310-3.
- Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group, Nelson H., Sargent D.J. et al. A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. *N Engl J Med* 2004;350(20):2050–9. PMID: 15141043. DOI: 10.1056/NEJMoa032651.
- Fleshman J., Sargent D.J., Green E. et al. Laparoscopic colectomy for cancer is not inferior to open surgery based on 5-year data from the COST Study Group trial. *Ann Surg* 2007;246(4):655–62; discussion 662–4. PMID: 17893502. DOI: 10.1097/SLA.0b013e318155a762.
- Athanasiou C.D., Markides G.A., Kotb A. et al. Open compared with laparoscopic complete mesocolic excision with central lymphadenectomy for colon cancer: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis* 2016;18(7):O224–35. PMID: 27187520. DOI: 10.1111/codi.13385.
- Yamamoto S., Inomata M., Katayama H. et al. Short-term surgical outcomes from a randomized controlled trial to evaluate

laparoscopic and open D3 dissection for stage II/III colon cancer: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG 0404. Ann Surg 2014;260(1):23–30. PMID: 24509190. DOI: 10.1097/SLA.0000000000000499.

21. Shin J.W., Amar A.H., Kim S.H. et al. Complete mesocolic excision with D3 lymph node dissection in laparoscopic colectomy for stages II and III colon cancer: long-term

oncologic outcomes in 168 patients. Tech Coloproctol 2014;18(9):795–803. PMID: 24633427. DOI: 10.1007/s10151-014-1134-z.

Вклад авторов

О.А. Рахимов: сбор и анализ клинического материала, разработка дизайна исследования;
С.С. Гордеев: написание статьи, статистический анализ;
В.А. Алиев: разработка дизайна исследования, написание статьи;
З.З. Мамедли, Д. В. Кузьмичев, Ю. А. Барсуков, А. О. Расулов: разработка дизайна исследования.

Authors' contributions

O.A. Rakhimov: collecting and analysis of clinical material, developing the research design;
S.S. Gordeev: article writing, statistical analysis;
V.A. Aliev: developing the research design, article writing;
Z.Z. Mamedli, D.V. Kuzmichev, Yu.A. Barsukov, A.O. Rasulov: developing the research design.

ORCID авторов

С.С. Гордеев: <https://orcid.org/0000-0003-2245-214X>
З.З. Мамедли: <https://orcid.org/0000-0002-9289-1247>
А.О. Расулов: <https://orcid.org/0000-0002-5565-615X>

ORCID of authors

S.S. Gordeev: <https://orcid.org/0000-0003-2245-214X>
Z.Z. Mamedli: <https://orcid.org/0000-0002-9289-1247>
A.O. Rasulov: <https://orcid.org/0000-0002-5565-615X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Влияние несостоятельности анастомоза на онкологические результаты лечения больных раком прямой кишки

Е.Г. Рыбаков¹, Ю.А. Шельгин^{1,2}, М.А. Тарасов¹, М.В. Алексеев^{1,2}, В.Н. Кашников¹

¹ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России;
Россия, 123423 Москва, ул. Саляма Адилы, 2;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» Минздрава России;
Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Контакты: Михаил Александрович Тарасов mikhail_tarasov_88@mail.ru

Введение. Влияние несостоятельности анастомоза (НА) на онкологические результаты лечения рака прямой кишки после тотальной мезоректумэктомии является спорным вопросом.

Цель исследования – оценить влияние НА и других факторов риска на онкологический результат лечения.

Материалы и методы. Данные 67 пациентов, перенесших тотальную мезоректумэктомию, с целостным анастомозом сравнивали с данными 16 пациентов с диагностированной НА. Проанализированы долгосрочные онкологические результаты.

Результаты. Медиана наблюдения составила 43 мес. Частота НА составила 19,3 % (16 случаев из 83). В однофакторном анализе статистически значимыми факторами, снижающими уровень 4-летней выживаемости, стали степень инвазии опухоли (отношение рисков (ОР) 8,8; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,4–13,7; $p = 0,01$), наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах (ОР 3,5; 95 % ДИ 1,2–12,3; $p = 0,03$), стадия болезни ($p = 0,048$), уровень дифференцировки опухоли (ОР 0,1; 95 % ДИ 0–0,6; $p < 0,0001$), стенозирующий характер опухоли (ОР 8,8; 95 % ДИ 1,4–13,7; $p = 0,002$), НА (ОР 3,9; 95 % ДИ 1,6–37,1; $p = 0,01$). В логистическом регрессионном анализе независимых факторов риска развития рецидива не выявлено.

Заключение. НА не является фактором риска плохого онкологического исхода. Таким образом, дополнительное лечение адъювантом или сокращение интервала динамического наблюдения за пациентами, имевшими в анамнезе НА после низких передних резекций прямой кишки, не оправдано.

Ключевые слова: рак прямой кишки, тотальная мезоректумэктомия, несостоятельность анастомоза

Для цитирования: Рыбаков Е.Г., Шельгин Ю.А., Тарасов М.А. и др. Влияние несостоятельности анастомоза на онкологические результаты лечения больных раком прямой кишки. Онкологическая колопроктология 2018;8(2):18–23.

DOI: 10.17650/2220-3478-2018-8-2-18-23

Impact of anastomotic leakage on outcomes in patients with rectal cancer

E.G. Rybakov¹, Yu.A. Shelygin^{1,2}, M.A. Tarasov¹, M.V. Alekseev^{1,2}, V.N. Kashnikov¹

¹A.N. Ryzhikh State Scientific Center of Coloproctology, Ministry of Health of Russia; 2 Salyama Adilya St., 123423 Moscow, Russia;

²Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia

Background. The effect of anastomotic leakage (AL) on oncological outcomes after total mesorectumectomy is controversial.

Objective: to investigate the influence of AL and other factors on oncological outcome.

Materials and methods. Data of 67 patients underwent total mesorectumectomy with normal healing were compared with those for 16 patients who experienced AL. Long-term oncological outcomes were analysed.

Results. Median follow-up was 43 months. AL rate was 19.4 % (16 cases out of 83). Following factors had negative influence on lower 4-year disease-free survival rate and reached statistical significance in univariate analysis: tumor invasion (hazard ratio (HR) 8.8; 95 % confidence interval (CI) 1.4–13.7; $p = 0.01$), metastases in regional lymph nodes (HR 3.5; 95 % CI 1.2–12.3; $p = 0.03$), tumor stage ($p = 0.048$), level of tumor differentiation (HR 0.1; 95 % CI 0–0.6; $p < 0.0001$), tumor stenosis (HR 8.8; 95 % CI 1.4–13.7; $p = 0.002$), AL (HR 3.9; 95 % CI 1.6–37.1; $p = 0.01$). In the logistic regression analysis independent risk factors for the development of recurrence were not revealed.

Conclusion. AL was not proved to be a risk factor of worse oncological outcome. Hence, additional adjuvant treatment or extended follow-up on the basis of the occurrence of AL after low anterior resection of rectal cancer might not be justified.

Key words: rectal cancer, total mesorectumectomy, anastomotic leakage

For citation: Rybakov E.G., Shelygin Yu.A., Tarasov M.A. et al. Impact of anastomotic leakage on outcomes in patients with rectal cancer. *Onkologicheskaya Koloproktologiya = Colorectal Oncology* 2018;8(2):18–23.

Введение

Технический прогресс, связанный с внедрением сшивающих аппаратов, а также использование предоперационной химиолучевой терапии позволили значительно повысить частоту выполнения сфинктеросохраняющих операций при опухолях средней и дистальной третьей прямой кишки. Значимой проблемой этих операций является несостоятельность анастомоза (НА): частота симптомной НА достигает 14 % [1–8]. Формирование превентивной стомы не снижает частоту НА, а скорее уменьшает выраженность данного осложнения [7, 9]. Общеизвестно, что НА является основной причиной 30-дневной послеоперационной летальности у пациентов после сфинктеросохраняющих операций по поводу рака прямой кишки (РПК) [10, 11], но не менее интересно и то, что НА является фактором риска рецидивов РПК [5, 12, 13]. Механизм этого феномена в настоящее время не имеет обоснованного объяснения. В качестве гипотетических причин рассматриваются возможность имплантационного метастазирования раковых клеток, присутствующих в просвете кишки, через дефект межкишечного соустья [13], снижение иммунного ответа организма в ответ на воспаление при тазовом сепсисе. Возможным объяснением является тот факт, что НА сопряжена с факторами риска, аналогичными для рецидива РПК (например, с мужским полом), и в целом развитие рецидива не связано с НА *per se*.

Цель данного ретроспективного исследования — оценка НА как фактора риска плохого онкологического результата лечения РПК.

Материалы и методы

Все оперативные вмешательства выполняли в объеме низкой передней резекции прямой кишки с тотальной мезоректумэктомией и перевязкой нижней брыжеечной артерии у места отхождения последней от аорты. Анастомозы были сформированы при помощи сшивающих аппаратов (техника двойного аппаратного шва), всем пациентам формировали превентивную стому.

Диагноз НА устанавливали на основании клинических признаков (симптомы перитонита, кишечное содержимое в дренаже). При их отсутствии в соответствии с протоколом ранее проведенного исследования [2, 4] на 7-й день после операции выполняли контрастную рентгенографию с целью выявления клинически бессимптомной НА. Таким образом, в анализ была включена как «клиническая», так и «рентгенологическая» НА.

Четырехлетнюю безрецидивную выживаемость рассчитывали по методу Каплана—Мейера. Показатель безрецидивной выживаемости определяли как временной интервал между датой операции и датой последнего комплексного обследования больного, при котором выявлено/не выявлено возвращение заболевания

(локальный рецидив и/или отдаленные метастазы). Под локальным рецидивом мы подразумевали повторное появление злокачественной опухоли в полости таза, а под отдаленными метастазами — метастатическое поражение печени, легких или канцероматоз брюшины.

Основные характеристики больных, клинические и периоперационные данные обработаны с использованием методов описательной статистики: средняя (стандартное отклонение) или медиана (квартили). Сравнение кривых выполняли с помощью *log-rank*-теста. Факторы, в анализе достигавшие значимости ($p < 0,05$), считали статистически значимыми. Результаты представлены как отношение рисков (ОР) с соответствующим 95 % доверительным интервалом (ДИ). Статистическая обработка и графическое представление материала выполнены с помощью программ SPSS 22.0 и GraphPad Prism 6.00 для Windows.

Результаты

В ретроспективное исследование были включены 100 пациентов, ранее внесенных в базу проспективного исследования, посвященного оценке факторов риска и предикторов НА [2, 4]. Все больные были оперированы в плановом порядке в ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России по поводу неосложненного рака среднеампулярного отдела прямой кишки в период 2013–2015 гг. Из анализа онкологических результатов были исключены 2 пациента, погибшие в раннем послеоперационном периоде, 7 пациентов с отдаленными метастазами, диагностированными до операции, и 8 пациентов, оперированных по поводу доброкачественных опухолей прямой кишки или рака *in situ*. Таким образом, в анализ отдаленных онкологических результатов включено 83 пациента.

Из 83 пациентов НА (включая «рентгенологическую») диагностирована в 16 (19,3 %) наблюдениях. Медиана послеоперационного наблюдения больных после низких передних резекций прямой кишки составила 43 (3–52) мес. Характеристики пациентов представлены в таблице.

По данным патоморфологического исследования удаленных препаратов во всех случаях циркулярная и дистальная границы резекции были расценены как отрицательные — R0. Возвращение заболевания диагностировано у 12 (14,4 %) из 83 пациентов: локальный рецидив — 1 (1,2 %) случай, отдаленные метастазы — 10 (12,1 %) случаев, локальный рецидив в сочетании с отдаленными метастазами — 1 (1,2 %) случай. Четырехлетняя актуаральная безрецидивная выживаемость для всей группы больных составила 85,2 %.

Анализ безрецидивной выживаемости (рис. 1–6) показал значимое влияние таких факторов, как T0–2 против T3–4 ($p = 0,01$), N0 против N1–2 ($p = 0,03$),

Характеристики включенных в исследование пациентов, $n = 83$
Patients' characteristics, $n = 83$

Показатель Parameter	Значение Value
Пол, n (%): Gender, n (%): мужской male женский female	35 (42,2) 48 (57,8)
Средний возраст $\pm \sigma$ (мин. – макс.), лет Mean age $\pm \sigma$ (min – max), years	61,5 \pm 8,8 (44–82)
Медиана индекса массы тела (мин. – макс.), кг/м ² Median body mass index (min – max), kg/m ²	26 (18,4–43,1)
Неoadъювантная лучевая/химиолучевая тера- пия, n (%) Neoadjuvant radiotherapy/chemoradiotherapy, n (%)	26 (31,3)
Медиана продолжительности операции (мин. – макс.), мин Median surgery duration (min – max), minutes	153 (90–420)
Медиана числа исследованных лимфатических узлов (25 %:75 % квартили) Median number of lymph nodes examined (25 % quartile:75 % quartile)	18 (11:25)
Стадия pTNM, n (%): pTNM stage, n (%): 0 (ypT0N0M0) I (pT1–2N0M0) II (pT3–4N0M0) III (pT1–4N1–2M0)	2 (2,4) 29 (34,9) 20 (24,1) 32 (38,6)
Степень дифференцировки опухоли, n (%): Tumor differentiation grade, n (%): G ₁ , G ₂ G ₃ + слизеобразующие аденокарциномы G ₃ + mucosal adenocarcinoma	74 (89,2) 9 (10,8)
Тип оперативного доступа, n (%): Route of surgery, n (%): лапаротомный laparotomic лапароскопический laparoscopic	73 (82,0) 10 (12,0)
Превентивная стома, n (%): Preventive stoma, n (%): трансверзостома transverse colostomy илеостома ileostomy	55 (66,3) 28 (33,7)

стадия опухолевого процесса ($p = 0,048$), стенозирующий характер опухоли ($p = 0,002$), дифференцировка опухоли ($p < 0,0001$) и наличие НА ($p = 0,01$).

Напротив, предоперационная химиолучевая терапия ($p = 0,8$) и число удаленных лимфатических узлов (>18) ($p = 0,2$) не оказали значимого влияния на безрецидивную выживаемость (рис. 7–8).

Следует подчеркнуть, что в регрессионной модели Кокса, позволяющей провести взвешенный анализ факторов, ни один из них не достиг достоверности.

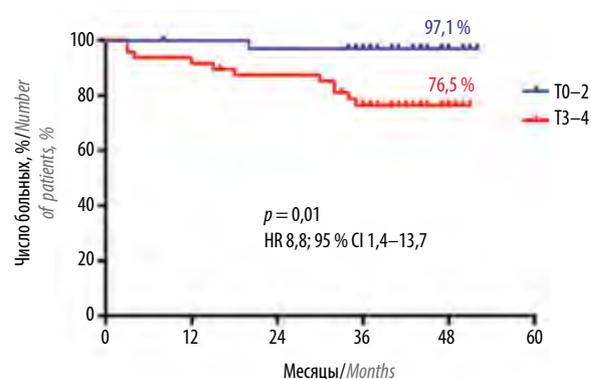


Рис. 1. Безрецидивная выживаемость в зависимости от степени инвазии опухоли (pT). HR – отношение рисков, CI – доверительный интервал

Fig. 1. Relapse-free survival depending on the tumor invasion depth (pT). HR – hazard ratio, CI – confidence interval

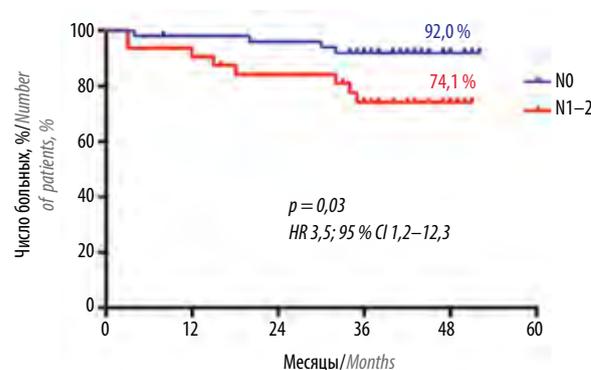


Рис. 2. Безрецидивная выживаемость в зависимости от наличия метастазов в регионарные лимфатические узлы (pN). HR – отношение рисков, CI – доверительный интервал

Fig. 2. Relapse-free survival depending on the presence of regional lymph node metastases (pN). HR – hazard ratio, CI – confidence interval

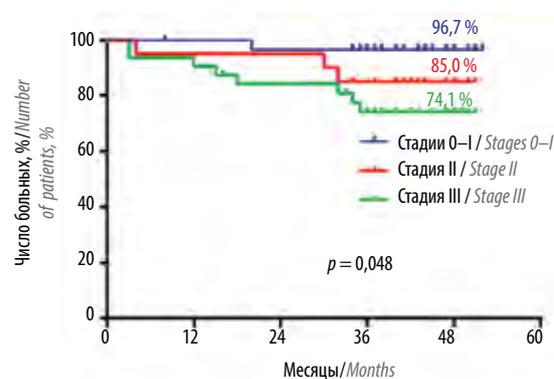


Рис. 3. Безрецидивная выживаемость в зависимости от стадии опухоли

Fig. 3. Relapse-free survival depending on the tumor stage

Обсуждение

Возникновение локальных рецидивов обычно связывают с первичной распространенностью опухоли, ее низкой дифференцировкой, наличием обструкции или перфорации во время операции,

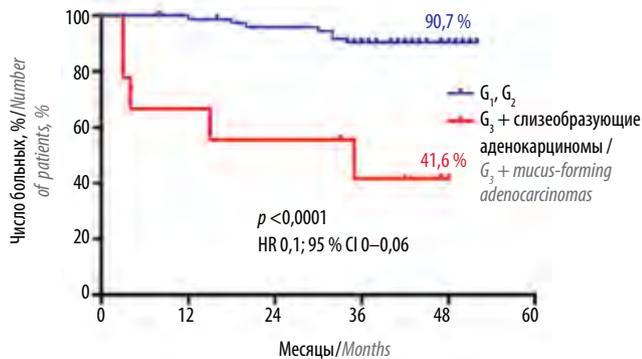


Рис. 4. Безрецидивная выживаемость в зависимости от уровня дифференцировки опухоли (G). HR – отношение рисков, CI – доверительный интервал

Fig. 4. Relapse-free survival depending on the tumor differentiation grade (G). HR – hazard ratio, CI – confidence interval

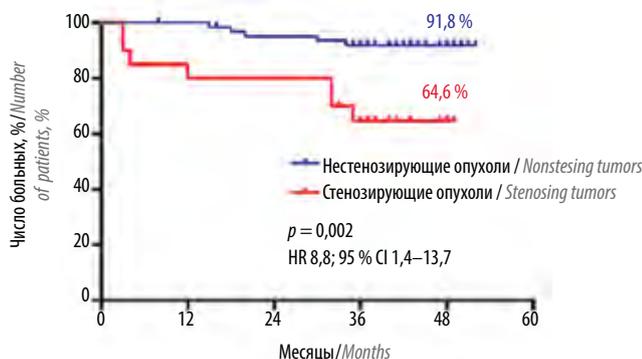


Рис. 5. Безрецидивная выживаемость в зависимости от стенозирующего характера опухоли. HR – отношение рисков, CI – доверительный интервал

Fig. 5. Relapse-free survival depending on the presence of tumor stenosis. HR – hazard ratio, CI – confidence interval

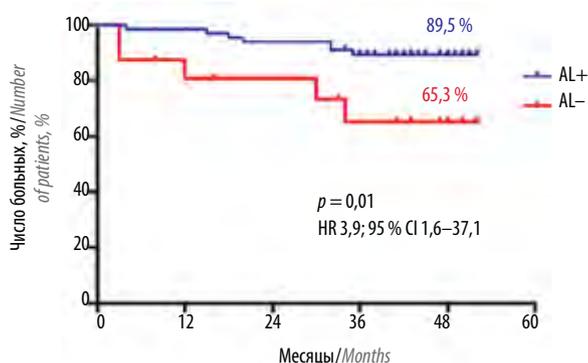


Рис. 6. Безрецидивная выживаемость в зависимости от наличия несостоятельности колоректального анастомоза. HR – отношение рисков, CI – доверительный интервал, AL – несостоятельность анастомоза

Fig. 6. Relapse-free survival depending on the presence of colorectal anastomotic leakage. HR – hazard ratio, CI – confidence interval, AL – anastomotic leakage

неадекватными границами резекции, сосудистой инвазией и т.д. [4].

Наиболее значимым по своим последствиям осложнением колоректальной хирургии является

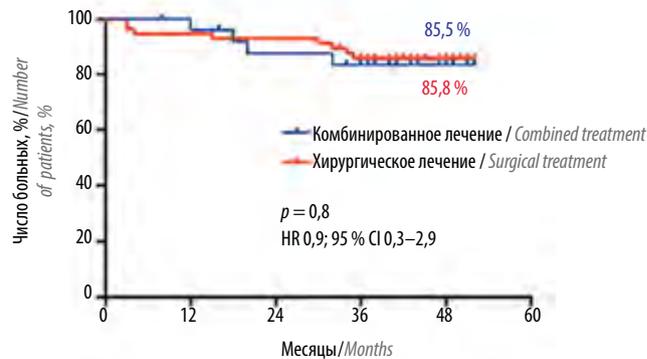


Рис. 7. Безрецидивная выживаемость в зависимости от характера лечения (хирургическое или комбинированное). HR – отношение рисков, CI – доверительный интервал

Fig. 7. Relapse-free survival depending on the type of treatment (surgical or combined). HR – hazard ratio, CI – confidence interval

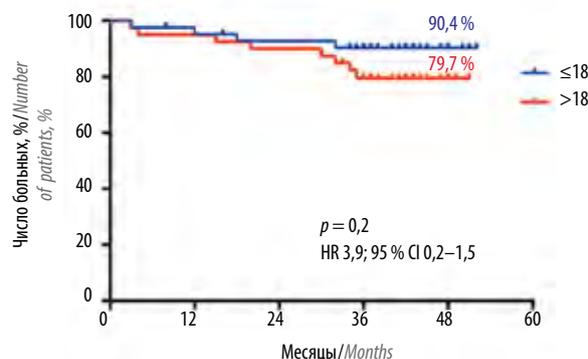


Рис. 8. Безрецидивная выживаемость в зависимости от числа (>18) удаленных лимфатических узлов. HR – отношение рисков, CI – доверительный интервал

Fig. 8. Relapse-free survival depending on the number (>18) of lymph nodes removed. HR – hazard ratio, CI – confidence interval

НА [6], которая, помимо увеличения летальности, риска формирования постоянной стомы и развития поздних осложнений, а также отрицательного влияния на функциональные результаты [11], в силу не до конца понятных причин ухудшает онкологические результаты лечения РПК [5, 9, 12–14]. Широкое применение превентивных стом, антибактериальных препаратов позволяет в значительной степени снизить частоту симптомных НА (НА классов В, С [11]), но не приводит к снижению частоты НА в целом [9]. Если учитывать тот факт, что НА при низкой передней резекции возникает у каждого 10-го пациента, не вызывает сомнения актуальность оценки этого осложнения как фактора риска рецидива РПК.

Следует отметить, что в литературе отсутствует единая точка зрения на взаимосвязь между НА и риском возвращения заболевания. Так, S.W. Bell и соавт. [12] и G. Vranagan и соавт. [5] выявили взаимосвязь между НА и локальными рецидивами рака, при этом в последнем исследовании [6], объединившем результаты лечения 1834 больных, частота локальных

рецидивов у больных с НА составила 19 % против 9,8 % у больных без НА ($p = 0,018$), и наряду со стадией опухолевого процесса выявленные различия достигли достоверных значений ($p = 0,003$) при многофакторном анализе.

Напротив, S.H. Jung и соавт. [10] не выявили влияния НА на частоту локальных рецидивов (ОР 2,64; 95 % ДИ 0,71–9,72; $p = 0,15$). Влияние на общую частоту рецидивов было показано в многофакторном анализе: опухолевоспецифическая 5-летняя выживаемость составила 63 % у пациентов с НА и 78,3 % — у пациентов с состоятельным анастомозом ($p = 0,05$), и достигла пограничного значения при многофакторном анализе (ОР 2,17; 95 % ДИ 0,97–4,83; $p = 0,06$). С этим согласны J.K. Lin и соавт. [9], сообщившие о значимой разнице в 5-летней выживаемости между группами пациентов без НА и с НА: 74,2 % против 52,9 % соответственно ($p < 0,05$).

Особого внимания, на наш взгляд, заслуживает метаанализ 5 хорошо спланированных рандомизированных исследований, изучавших влияние лучевой терапии на результаты лечения РПК (Swedish Rectal Cancer Trial, Dutch TME Trial, CAO/ARO/AIO-94 Trial, EORTC 22921 Trial и Polish Rectal Cancer Trial) [6]. Общая и опухолевоспецифическая выживаемость была оценена у больных моложе 75 лет ($n = 2480$) после низких передних резекций прямой кишки. Среди 9,7 % пациентов с НА последняя по результатам многофакторного анализа статистически значимо влияла на общую выживаемость (ОР 1,29; 95 % ДИ 1,02–1,63; $p = 0,034$), но не оказывала значимого влияния на частоту возникновения локорегионарных рецидивов (ОР 1,12; 95 % ДИ 0,83–1,52; $p = 0,446$).

К интересному выводу пришли Н. Ptok и соавт., сравнивая онкологические результаты лечения 1741 пациента, оперированного по поводу РПК, с 303 пациентами с НА. Только в группе пациентов с НА, нуждавшихся в релапаротомии, были отмечены более высокая частота локорегионарного рецидива

(17,5 % против 10,1 %, $p = 0,006$) и, соответственно, более низкий уровень 5-летней выживаемости (70,9 % против 75,4 %, $p = 0,02$) [13]. Однако целый ряд авторов [6, 8, 15] отрицают взаимосвязь НА и плохих онкологических результатов.

Одна из гипотез, объясняющих возникновение локальных рецидивов, связанных с НА, предполагает наличие жизнеспособных остаточных опухолевых клеток в просвете прямой кишки или в области степлерного шва, что может увеличивать риск возникновения имплантационных метастазов при возникновении НА [13]. Кроме того, септическое состояние больного, связанное с НА, приводит к системному воспалительному ответу, что, в свою очередь, отражается на ускоренном высвобождении воспалительных цитокинов, которые могут спровоцировать рост остаточных или имплантированных опухолевых клеток.

С другой стороны, осложнения послеоперационного периода и НА в том числе могут послужить препятствием для назначения адъювантного лечения, что может оказать влияние на отдаленные результаты.

Несомненным ограничением нашего исследования является относительно небольшое число наблюдений, не позволяющее провести многофакторный анализ. При этом представленная группа больных однородна в отношении типа операции, ее радикализма (все операции оценены как R0) и включает не только симптомные НА, но и «рентгенологические».

Заключение

Результаты представленного исследования свидетельствуют о том, что НА после сфинктеросохраняющих хирургических вмешательств по поводу РПК является опасным осложнением, которое негативно влияет как на ближайший послеоперационный период, так и на долгосрочные онкологические результаты, уменьшая сроки опухолевоспецифической выживаемости пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Половинкин В.В., Порханов В.А., Хмелик С.В. и др. Превентивная стома после низких передних резекций прямой кишки: улучшаем результаты или перестраховываемся? Колопроктология 2016;55(1):16–21. [Polovinkin V.V., Porkhanov V.A., Khmelik S.V. et al. Preventive stoma after low anterior resection of the rectum: improving the results or being overcautious? Koloproktologiya = Coloproctology 2016;55(1):16–21. (In Russ.)].
2. Тарасов М.А., Пикунов Д.Ю., Зароднюк И.В. и др. Факторы риска несостоятельности низких колоректальных анастомозов. Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал им. акад. Б.В. Петровского 2016;12(2):80–8. [Tarasov M.A., Pikhunov D.Yu., Zorodnyuk I.V. et al. Risk factors of low colorectal anastomotic leakage. Klinicheskaya i eksperimentalnaya khirurgiya. Zhurnal im. akad. B.V. Petrovskogo = B.V. Petrovskiy Journal of Clinical and Experimental Surgery 2016;12(2):80–8. (In Russ.)].
3. Черданцев Д.В., Поздняков А.А., Шпак В.В. и др. Несостоятельность колоректального анастомоза. Современное состояние проблемы. Колопроктология 2015;54(4):57–64. [Cherdantsev D.V., Pozdnyakov A.A., Shpak V.V. et al. Colorectal anastomotic leakage. Current state of the problem. Koloproktologiya = Coloproctology 2015;54(4):57–64. (In Russ.)].
4. Шельгин Ю.А., Тарасов М.А., Сухина М.А. и др. Прокальцитонин и С-реактивный белок — ранние предикторы несостоятельности низких колоректальных анастомозов. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 2017;27(1):93–100. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-

- 27-1-93-100. [Shelygin Yu.A., Tarasov M.A., Sukhina M.A. et al. Procalcitonin and C-reactive protein: early predictors of low colorectal anastomotic leakage. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology and Coloproctology 2017;27(1):93–100. (In Russ.)].
5. Branagan G., Finnis D., Wessex Colorectal Cancer Audit Working Group. Prognosis after anastomotic leakage in colorectal surgery. *Dis Colon Rectum* 2005;48(5):1021–6. PMID: 15789125. DOI: 10.1007/s10350-004-0869-4.
6. Den Dulk M., Marijnen C.A., Collette L. et al. Multicentre analysis of oncological and survival outcomes following anastomotic leakage after rectal cancer surgery. *Br J Surg* 2009;96(9):1066–75. PMID: 19672927. DOI: 10.1002/bjs.6694.
7. Gastinger I., Marusch F., Steinert R. et al. Protective defunctioning stoma in low anterior resection for rectal carcinoma. *Br J Surg* 2005;92(9):1137–42. PMID: 15997447. DOI: 10.1002/bjs.5045.
8. Jörgren F., Johansson R., Damber L., Lindmark G. Anastomotic leakage after surgery for rectal cancer: a risk factor for local recurrence, distant metastasis and reduced cancer-specific survival? *Colorectal Dis* 2011;13(3):272–83. PMID: 19912285. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2009.02136.x.
9. Lin J.K., Yueh T.Ch., Chang S.C. et al. The influence of fecal diversion and anastomotic leakage on survival after resection of rectal cancer. *J Gastrointest Surg* 2011;15(12):2251–61. PMID: 22002413. DOI: 10.1007/s11605-011-1721-5.
10. Jung S.H., Yu C.S., Choi P.W. et al. Risk factors and oncologic impact of anastomotic leakage after rectal cancer surgery. *Dis Colon Rectum* 2008;51(6):902–8. PMID: 18408971. DOI: 10.1007/s10350-008-9272-x.
11. Rahbari N.N., Weitz J., Hohenberger W. et al. Definition and grading of anastomotic leakage following anterior resection of the rectum: a proposal by the International Study Group of Rectal Cancer. *Surgery* 2010;147(3):339–51. PMID: 20004450. DOI: 10.1016/j.surg.2009.10.012.
12. Bell S.W., Walker K.G., Rickard M.J. et al. Anastomotic leakage after curative anterior resection results in a higher prevalence of local recurrence. *Br J Surg* 2003;90(10):1261–6. PMID: 14515297. DOI: 10.1002/bjs.4219.
13. Ptok H., Marusch F., Meyer F. et al. Impact of anastomotic leakage on oncological outcome after rectal cancer resection. *Br J Surg* 2007;94(12):1548–54. PMID: 17668888. DOI: 10.1002/bjs.5707.
14. Law W.L., Choi H.K., Lee Y.M. et al. Anastomotic leakage is associated with poor long-term outcome in patients after curative colorectal resection for malignancy. *J Gastrointest Surg* 2007;11(1):8–15. PMID: 17390180. DOI: 10.1007/s11605-006-0049-z.
15. Lee W.S., Yun S.H., Roh Y.N. et al. Risk factors and clinical outcome for anastomotic leakage after total mesorectal excision for rectal cancer. *World J Surg* 2008;32(6):1124–9. PMID: 18259805. DOI: 10.1007/s00268-007-9451-2.

Вклад авторов

Е.Г. Рыбаков: написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи с оценкой их актуальности, анализ полученных данных (включая статистический);

Ю.А. Шелыгин: обзор публикаций по теме статьи, научное редактирование рукописи;

М.А. Тарасов: написание текста рукописи, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи с оценкой их актуальности;

М.В. Алексеев: обзор публикаций по теме статьи с оценкой их актуальности, научное редактирование рукописи;

В.Н. Кашников: обзор публикаций по теме статьи с оценкой их актуальности, научное редактирование рукописи.

Authors' contributions

E.G. Rybakov: article writing, reviewing of publications of the article's theme with an assessment of their relevance, analysis of the obtained data (including statistical);

Yu.A. Shelygin: reviewing of publications of the article's theme with an assessment of their relevance, scientific editing;

M.A. Tarasov: article writing, obtaining data for analysis, reviewing of publications of the article's theme with an assessment of their relevance;

M.V. Alekseev: reviewing of publications of the article's theme with an assessment of their relevance, scientific editing;

V.N. Kashnikov: reviewing of publications of the article's theme with an assessment of their relevance, scientific editing.

ORCID авторов

Е.Г. Рыбаков: <https://orcid.org/0000-0002-3919-9067>

Ю.А. Шелыгин: <https://orcid.org/0000-0002-8480-9362>

М.В. Алексеев: <https://orcid.org/0000-0001-5655-6567>

ORCID of authors

E.G. Rybakov: <https://orcid.org/0000-0002-3919-9067>

Yu.A. Shelygin: <https://orcid.org/0000-0002-8480-9362>

M.V. Alekseev: <https://orcid.org/0000-0001-5655-6567>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 27.04.2018. **Принята к публикации:** 28.05.2018.

Article received: 27.04.2018. **Accepted for publication:** 28.05.2018.

Роль адъювантной химиотерапии у больных раком прямой кишки после предоперационной химиолучевой терапии: результаты ретроспективного исследования

М.Ю. Федянин, Х.Х.-М. Эльснукеева, И.А. Покатаев, А.А. Трякин, А.А. Буланов, О.В. Сехина, Д.А. Чекини, Е.О. Игнатова, С.С. Гордеев, В.А. Алиев, Д.В. Кузьмичев, З. Мамедли, М.В. Черных, В.В. Глебовская, С.И. Ткачев, Н.А. Козлов, С.А. Тюляндин

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23

Контакты: Михаил Юрьевич Федянин fedianinm@mail.ru

Цель исследования – оценить прогностическое значение клинической и патоморфологической стадий у больных раком прямой кишки, получавших предоперационную химиолучевую терапию, и эффективность адъювантной химиотерапии в данной группе пациентов.

Материалы и методы. Выполнен ретроспективный анализ проспективно вводимой базы пациентов с раком прямой кишки. Были отобраны больные раком прямой кишки I–III стадий, которым проводилась предоперационная химиолучевая терапия и хирургическое лечение в отделении проктологии и клинической фармакологии и химиотерапии в период с 2004 по 2013 г. В качестве основных критериев эффективности рассматривали безрецидивную и общую выживаемость.

Результаты. Критериям отбора соответствовали 457 пациентов, адъювантная химиотерапия была проведена 98 (21,4 %) из них. Независимое отрицательное прогностическое влияние на безрецидивную выживаемость оказывали следующие факторы: наличие перинеуральной инвазии ($p < 0,01$; отношение рисков (ОР) 3,1; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,43–6,89), нейтрофильно-лимфоцитарное отношение до операции ≥ 3 ($p = 0,01$; ОР 1,8; 95 % ДИ 1,37–2,42) и патоморфологическая стадия ($p < 0,01$; ОР 1,82; 95 % ДИ 1,37–2,42) (но не клиническая стадия). На общую выживаемость независимое влияние оказывали патоморфологическая стадия ($p < 0,01$; ОР 1,9; 95 % ДИ 1,30–2,65), наличие инвазии в лимфатические сосуды ($p < 0,01$; ОР 2,4; 95 % ДИ 1,27–4,59) и уровень лейкоцитов ≥ 11000 /мкл ($p < 0,01$; ОР 13,1; 95 % ДИ 1,33–7,33). Отмечена тенденция к снижению относительного риска смерти при назначении адъювантной химиотерапии в группе уТ3N0M0 на 60 % ($p = 0,1$; ОР 0,4; 95 % ДИ 0,01–37,6). Также отмечена тенденция к улучшению показателей безрецидивной и общей выживаемости при назначении адъювантной химиотерапии в группе уТ0–4N1–2 ($p = 0,1$; ОР 0,65; 95 % ДИ 0,4–1,1 и $p = 0,3$; ОР 0,3; 95 % ДИ 0,4–1,4 соответственно). Это улучшение было особенно заметно в группе уТ0–4N2M0 ($p < 0,01$; ОР 0,3; 95 % ДИ 0,14–0,70 и $p = 0,03$; ОР 0,5; 95 % ДИ 0,2–1,0 соответственно).

Заключение. При назначении адъювантной химиотерапии больным раком прямой кишки после предоперационной химиолучевой терапии лучше опираться на данные о патоморфологической стадии болезни, а не на результаты клинического стадирования.

Ключевые слова: рак прямой кишки, химиолучевая терапия, адъювантная химиотерапия

Для цитирования: Федянин М.Ю., Эльснукеева Х.Х.-М., Покатаев И.А. и др. Роль адъювантной химиотерапии у больных раком прямой кишки после предоперационной химиолучевой терапии: результаты ретроспективного исследования. Онкологическая колопроктология 2018;8(2):24–37.

DOI: 10.17650/2220-3478-2018-8-2-24-37

Role of adjuvant chemotherapy in patients with rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy: results of a retrospective study

M. Yu. Fedyanin, Kh.Kh.-M. El'snukaeva, I.A. Pokataev, A.A. Tryakin, A.A. Bulanov, O.V. Sekhina, D.A. Chekini, E.O. Ignatova, S.S. Gordeev, V.A. Aliev, D.V. Kuzmichev, Z. Mamedli, M.V. Chernykh, V.V. Glebovskaya, S.I. Tkachev, N.A. Kozlov, S.A. Tjulandin

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Objective: to evaluate the prognostic value of clinical and pathomorphological stages in patients with rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy and to assess the effectiveness of adjuvant chemotherapy in these patients.

Materials and methods. We conducted a retrospective analysis of the data from a prospectively maintained database for patients with rectal cancer. The study cohort included patients with stages I–III rectal cancer that underwent preoperative chemoradiotherapy followed by surgical treatment performed in the Department of Proctology and Clinical Pharmacology and Chemotherapy between 2004 and 2013. The relapse-free and overall survival rates were assessed to estimate treatment efficacy.

Results. A total of 457 patients were eligible for the study; of them 98 patients (21.4 %) received adjuvant chemotherapy. The following independent factors were found to negatively affect relapse-free survival: perineural invasion ($p < 0.01$; hazard ratio (HR) 3.1; 95 % confi-

dence interval (CI) 1.43–6.89), preoperative neutrophil-lymphocyte ratio ≥ 3 ($p = 0.01$; HR 1.8; 95 % CI 1.37–2.42) and pathomorphological stage ($p < 0.01$; HR 1.82; 95 % CI 1.37–2.42) (but not clinical stage). The pathomorphological stage ($p < 0.01$; HR 1.9; 95 % CI 1.30–2.65), invasion into lymphatics ($p < 0.01$; HR 2.4; 95 % CI 1.27–4.59) and white blood cell count $\geq 11\ 000/\mu\text{L}$ ($p < 0.01$; HR 13.1; 95 % CI 1.33–7.33) were independently associated with poorer overall survival. We observed a trend towards a decline in the relative risk of death in patients with stage yp3N0M0 cancer in response to adjuvant chemotherapy ($p = 0.1$; HR 0.4; 95 % CI 0.01–37.6). There was also a trend towards better relapse-free and overall survival in adjuvant chemotherapy-treated patients with stage ypT0–4N1–2 ($p = 0.1$; HR 0.65; 95 % CI 0.4–1.1 and $p = 0.3$; HR 0.3; 95 % CI 0.4–1.4 respectively) and stage ypT0–4N2M0 ($p < 0.01$; HR 0.3; 95 % CI 0.14–0.70 and $p = 0.03$; HR 0.5; 95 % CI 0.2–1.0) cancer.

Conclusion. In patients with rectal cancer, the pathomorphological stage appears to be a more reliable prognostic parameter compared to the clinical stage; this should be considered when prescribing adjuvant chemotherapy to patients that underwent preoperative chemoradiotherapy.

Key words: rectal cancer, chemoradiotherapy, adjuvant chemotherapy

For citation: Fedyanin M.Yu., El'sunkaeva Kh.Kh.-M., Pokataev I.A. et al. Role of adjuvant chemotherapy in patients with rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy: results of a retrospective study. *Onkologicheskaya Koloproktologiya = Colorectal Oncology* 2018;8(2):24–37.

Введение

Несмотря на отсутствие доказанной эффективности адъювантной химиотерапии (АХТ), выполняемой после химиолучевой терапии (ХЛТ) при раке прямой кишки (РПК) [1], в руководстве по противоопухолевому лечению США (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) рекомендуется назначать АХТ, ориентируясь на данные о распространении болезни до начала любого лечения [2]. Тогда как в рекомендациях Европейского общества медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology, ESMO) рекомендуется назначать адъювантное лечение только в случае обнаружения при гистологическом исследовании поражения метастазами лимфатических узлов (ypN⁺) или при стадии ypT3–4N0 с факторами риска [3]. Изучение рекомендаций по лечению больных местно-распространенным РПК 8 стран (США, Норвегии, Швеции, Финляндии, Дании, Испании, Нидерландов и Великобритании) выявило, что в 2 из них рекомендуется применять АХТ после ХЛТ, в 4 – не рекомендуется послеоперационная терапия, в 2 – данный вопрос не обсуждается [4].

Таким образом, вопрос изучения необходимости проведения АХТ после ХЛТ при местно-распространенном РПК остается актуальным. Нужно ли всем пациентам проводить АХТ или же просто оставлять их под динамическим наблюдением? Следует ориентироваться на стадию заболевания до начала предоперационной ХЛТ или учитывать данные патоморфологического стадирования после неадъювантного лечения?

Цель исследования – оценить прогностическое значение клинической и патоморфологической стадий у больных РПК, получавших предоперационную ХЛТ, и эффективность АХТ в данной группе пациентов.

Материалы и методы

Проведен анализ результатов терапии больных РПК I–III стадий, получавших лечение в отделении

проктологии и клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина) в период с 2004 по 2013 г. Критериями включения в исследование выступали стадии опухолевого процесса I–III, проведение предоперационной ХЛТ и выполнение хирургического удаления первичной опухоли.

На амбулаторном этапе и/или при поступлении в стационар больному выполняли следующие исследования: пальцевое исследование прямой кишки, ирригографию, колоноскопию, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, малого таза и забрюшинного пространства, рентгенологическое исследование органов грудной клетки, стандартные анализы крови и мочи. Больным выполняли трансректальное ультразвуковое исследование, компьютерную томографию органов брюшной полости, малого таза с внутривенным контрастированием, определение онкомаркеров крови (раково-эмбрионального антигена, СА 19-9), магнитно-резонансную томографию органов малого таза.

ХЛТ проводилась в виде дистанционной лучевой терапии. Чаще всего применялось 2D-планирование на аппаратах Philips SL-20 и SL-75-5 (Philips, Нидерланды), Clinac-2001 (Varian Medical Systems Inc., США), энергия фотонов составляла 6 или 18 МВ. Применялась методика облучения с 4 противоположащих переднезадних и боковых полей. Стандартный объем облучения включал первичную опухоль и зону регионарных лимфатических узлов. Части пациентов применялись различные схемы радиомодификации по принятой в соответствующий период времени методике в клинике НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина [5]. Лучевая терапия проводилась на фоне приема капецитабина либо фторафура или же внутривенных введений 5-фторурацила, некоторые пациенты получали химиотерапию по схеме FOLFOX/XELOX в редуцированных дозах [6].

Объем хирургического лечения определялся локализацией и степенью местного распространения опухоли, наличием осложнений течения заболевания. После оперативного лечения часть пациентов наблюдалась в поликлинике НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, часть – по месту жительства. По показаниям пациентам назначалась АХТ, которая включала либо назначение капецитабина в дозах 1650–2500 мг/м² поверхности тела в сутки с 1-го по 14-й дни терапии 1 раз в 3 нед 6–8 курсов или в режиме Mayo, либо режимы с оксалиплатином: XELOX, mFOLFOX6, FLOX. Большинство пациентов получали химиотерапию по месту жительства, в результате чего число курсов химиотерапии и интенсивность дозового режима изучить не удалось, телефонные контакты с пациентами или их родственниками позволили только выяснить, проводилась ли химиотерапия в послеоперационном периоде.

В качестве основных критериев эффективности рассматривали безрецидивную выживаемость (БРВ), рассчитывавшуюся с момента хирургического вмешательства до прогрессирования и/или смерти от любой причины или даты последнего наблюдения, и общую выживаемость (ОВ), рассчитывавшуюся с момента хирургического вмешательства до даты смерти от любой причины или даты последнего наблюдения. Ситуации, когда пациент не умер и при этом не имел прогрессирования заболевания, рассматривали как цензурированные события. Выживаемость рассчитывали по методу Каплана–Мейера. Сравнение групп больных по выживаемости в зависимости от статистической ситуации проводили с помощью *log-rank*-теста, теста Breslow–Wilcoxon или анализа Cox. Для переменных, отражающих различные признаки, применяли методы описательной статистики. Для сравнения групп больных по частоте встречаемости признаков, представленных непараметрическими (номинальными) переменными, применяли тест χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность, при небольших выборках (≤ 5 пациентов) применяли метод Fisher. Сравнение групп по факторам, представленных численными переменными, проводили в зависимости от распределения признака. При нормальном распределении использовали *t*-критерий Стьюдента, при неправильном распределении независимых признаков – *U*-критерий Mann–Whitney. При использовании перечисленных методов статистики применяли 95 % доверительный интервал (ДИ) и двустороннее значение *p*. Многофакторный анализ в случае изучения выживаемости проводили с помощью пошагового регрессионного анализа Cox. Изучали влияние на выживаемость возраста, пола, индекса массы тела, наличия первично-множественных опухолей, отягощенного наследственного анамнеза, сопутствующей патологии (ишемической болезни сердца, сахарного диабета, язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки, артериальной гипертензии, бронхиальной астмы, хрониче-

ской обструктивной болезни легких, варикозной болезни вен нижних конечностей, язвенного колита, полипов толстой кишки), стадии заболевания, локализации опухоли в кишке, уровней раково-эмбрионального антигена и СА 19-9, показателей общего (абсолютное число лейкоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов, лимфоцитов, нейтрофильно-лимфоцитарное отношение, тромбоцитарно-лимфоцитарное отношение, уровень гемоглобина) и биохимического анализов крови (уровни креатинина, общего билирубина, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы) перед операцией, вида оперативного вмешательства, наличия осложнений в послеоперационном периоде. Изучали влияние и морфологических признаков: патоморфологической стадии болезни, снижения стадии заболевания, характера краев резекции, изменений в лимфатических узлах (синусгистиоцитоз, липоматоз, гиперплазии фолликулов, наличие «реактивных» изменений или любых неопухолевых изменений), степени дифференцировки опухоли, наличия муцинозного или перстневидноклеточного компонента в опухоли, наличия периневральной инвазии, инвазии в кровеносные и лимфатические сосуды, наличия воспалительных изменений в стенке кишки, числа удаленных лимфатических узлов. Статистический анализ выполняли с помощью программ статистического пакета SPSS (IBM® SPSS® Statistics v. 20) и программы Microsoft® Excel® 2010.

Результаты

Критериям включения в исследование удовлетворяли 457 пациентов. Характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, средний возраст пациентов составил 56,6 года, в популяции больных несколько преобладали мужчины, сопутствующая патология была отмечена у 60,8 %. Опухоль чаще локализовалась в нижнеампулярном отделе (41,1 %) и преимущественно имела местно-распространенный характер (II–III стадии). Полный патоморфоз опухоли после проведенного лечения зарегистрирован у 6,5 % больных, снижение стадии – у 23 %. Следует отметить низкую частоту положительного края резекции – 3 %. Неопухолевые изменения в лимфатических узлах выявлены у 28 %, чаще в виде «реактивных изменений» (17,7 %). Превалировала (42,5 %) умеренная степень дифференцировки опухоли; муцинозный компонент в опухоли выявлен у 20,8 % больных; инвазия в кровеносные и лимфатические сосуды диагностирована у 4,8 и 9,2 % пациентов соответственно. Также следует подчеркнуть, что только у 16,8 % больных было изучено 12 и более лимфатических узлов. АХТ была проведена 21,4 % пациентов, преимущественно комбинацией оксалиплатина и фторпиримидинов (78 (79,6 %) из 98 случаев).

При медиане наблюдения 46 (2–141) мес медиана БРВ составила 104 мес (рис. 1). Медиана ОВ

Таблица 1. Характеристики больных раком прямой кишки I–II стадий, получивших предоперационную химиолучевую терапию, n = 457

Table 1. Characteristics of patients with stages I–II rectal cancer that received preoperative chemoradiotherapy, n = 457

Показатель Parameter	Значение Value	Показатель Parameter	Значение Value
Средний возраст (мин. – макс.; σ), лет Mean age (min – max; σ), years	56,6 (20–94; 10,3)	Степень дифференцировки, n (%): Tumor differentiation grade, n (%):	
Пол, n (%): Gender, n (%):		низкая low	25 (5,5)
мужской male	255 (55,8)	умеренная moderate	194 (42,5)
женский female	202 (44,2)	высокая high	53 (11,6)
Стадия cTNM, n (%): cTNM stage, n (%):		нет данных no data	185 (40,5)
T1–2N0M0	36 (7,9)	Инвазия в кровеносные сосуды, n (%): Invasion into blood vessels, n (%):	
T3N0M0	286 (62,6)	нет no	435 (95,2)
T4N0M0	73 (16,0)	есть yes	22 (4,8)
T1–2N1M0	4 (0,9)	Инвазия в лимфатические сосуды, n (%): Invasion into lymphatics, n (%):	
T3N1M0	21 (4,6)	нет no	415 (90,8)
T4N1M0	9 (2,0)	есть yes	42 (9,2)
T1–4N2M0	28 (6,1)	Перинеуральная инвазия, n (%): Perineural invasion, n (%):	
Локализация опухоли (см), n (%): Tumor location (cm), n (%):		нет no	442 (96,7)
2–6	188 (41,1)	есть yes	15 (3,3)
7–9	132 (28,9)	Изнучено <12 лимфатических узлов, n (%): Less than 12 lymph nodes examined, n (%):	
≥10	77 (16,8)	нет no	77 (16,8)
нет данных no data	60 (13,1)	да yes	380 (83,2)
Уровень раково-эмбрионального антигена до операции (нг/мл), n (%): Preoperative level of oncofetal antigen (ng/mL), n (%):		АХТ, n (%): ACT, n (%):	
нет данных no data	296 (64,8)	не проводилась no	359 (78,6)
<5	55 (12,0)	проводилась yes	98 (21,4)
≥5	106 (23,2)	Схема АХТ, n (%): ACT scheme, n (%):	
Уровень СА 19-9 до операции (Ед/мл), n (%): Preoperative level of CA 19-9 (U/mL), n (%):		АХТ не проводилась no ACT	359 (78,6)
нет данных no data	312 (68,3)	фторпиримидины fluoropyrimidines	20 (4,4)
<37	133 (29,1)	фторпиримидины + оксалиплатин fluoropyrimidines + oxaliplatin	78 (17,1)
≥37	12 (2,6)	Стадия ypTNM, n (%): ypTNM stage, n (%):	
Стадия ypTNM, n (%): ypTNM stage, n (%):		T0N0M0	30 (6,5)
T0N0M0	30 (6,5)	T1–2N0M0	113 (24,7)
T1–2N0M0	113 (24,7)	T3N0M0	144 (31,5)
T3N0M0	144 (31,5)	T4N0M0	26 (5,7)
T4N0M0	26 (5,7)	T0N1M0	4 (0,9)
T0N1M0	4 (0,9)	T1–2N1M0	15 (3,3)
T1–2N1M0	15 (3,3)	T3N1M0	67 (14,7)
T3N1M0	67 (14,7)	T4N1M0	11 (2,4)
T4N1M0	11 (2,4)	T1–4N2M0	47 (10,3)
T1–4N2M0	47 (10,3)	Снижение стадии, n (%): Decrease in stage, n (%):	
Снижение стадии, n (%): Decrease in stage, n (%):		полный патоморфоз complete pathomorphosis	30 (6,5)
полный патоморфоз complete pathomorphosis	30 (6,5)	снижение стадии decrease in stage	105 (23,0)
снижение стадии decrease in stage	105 (23,0)	без снижения стадии no decrease in stage	322 (70,5)
без снижения стадии no decrease in stage	322 (70,5)		

Примечание. АХТ – адъювантная химиотерапия.
Note. ACT – adjuvant chemotherapy.

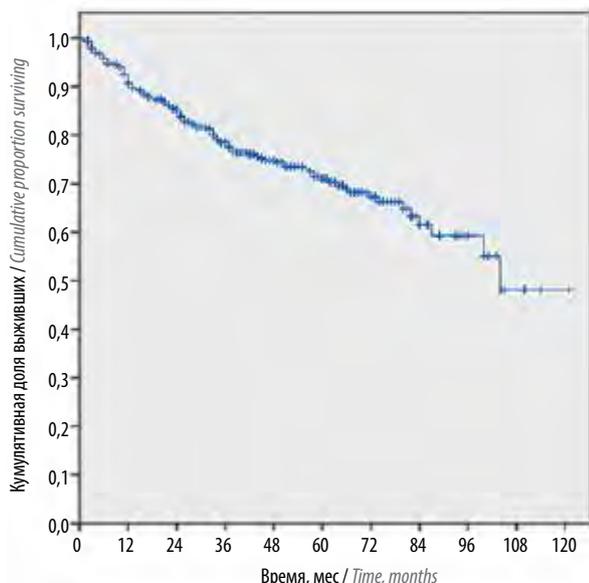


Рис. 1. Безрецидивная выживаемость пациентов

Fig. 1. Relapse-free patients' survival

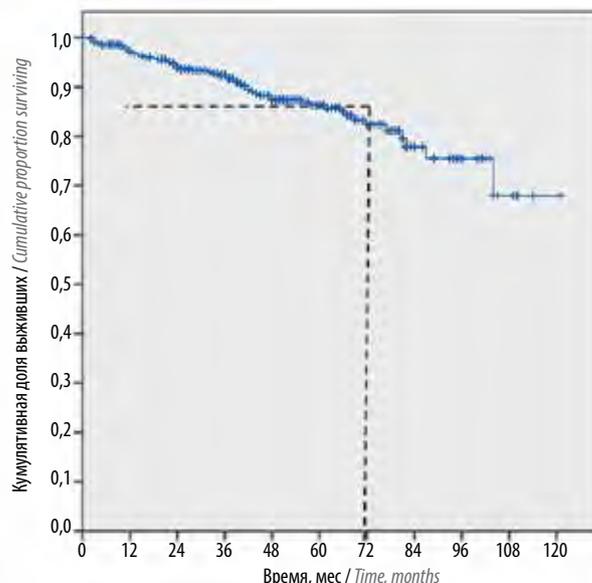


Рис. 2. Общая выживаемость пациентов

Fig. 2. Overall patients' survival

достигнута не была, 5-летняя ОВ составила 86 % (стандартная ошибка $\pm 0,02$) (рис. 2).

На рис. 3 представлены показатели 5-летней ОВ в зависимости от патоморфологической стадии заболевания.

Из рис. 3 видно, что самые низкие показатели выживаемости отмечены в группе с поражением метастазами 4 и более лимфатических узлов (N2) и при степени инвазии стенки кишки T4. Так как основной причиной смерти является отдаленное метастазирование, мы отдельно изучили частоту развития рецидивов и отдаленных метастазов в зависимости от стадии заболевания (табл. 2).

Из табл. 2 видно, что при полном лечебном патоморфозе (ypT0N0M0) и I стадии болезни (ypT1–2N0M0) появление метастазов отмечено у 6,9 и 7,9 % больных соответственно. Чаше отдаленное метастазирование регистрировалось у пациентов со стадиями T1–4N2M0 и T4N0M0: 38,4 и 30,8 % случаев соответственно.

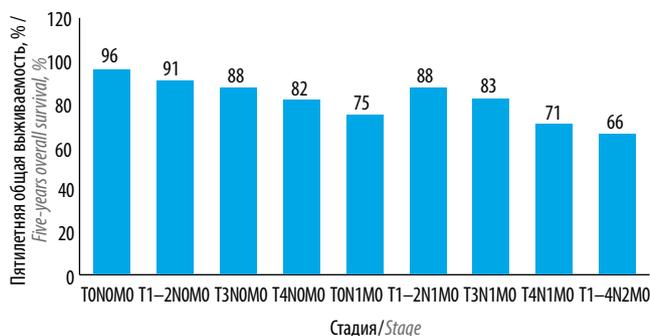


Рис. 3. Показатели 5-летней общей выживаемости пациентов в зависимости от стадии заболевания

Fig. 3. Five-year overall survival of patients depending on their tumor stage

Следует отметить низкую частоту рецидивов опухоли в зоне облучения: 0–9,1 %.

Оценено прогностическое значение перечисленных в разделе «Материалы и методы» факторов на БРВ и ОВ. Факторы, имеющие значимое влияние на выживаемость, представлены в табл. 3.

Проведенный в дальнейшем многофакторный анализ показал, что независимым отрицательным прогностическим влиянием на БРВ в данной группе пациентов обладают только 3 признака: наличие перинеуральной инвазии ($p < 0,01$; отношение рисков (ОР) 3,1, 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,43–6,89), нейтрофильно-лимфоцитарное отношение до операции ≥ 3 ($p = 0,01$; ОР 1,8, 95 % ДИ 1,37–2,42), патоморфологическая стадия ($p < 0,01$; ОР 1,82; 95 % ДИ 1,37–2,42).

В отношении ОВ независимое влияние оказывали патоморфологическая стадия ($p < 0,01$; ОР 1,9; 95 % ДИ 1,30–2,65), наличие инвазии в лимфатические сосуды ($p < 0,01$; ОР 2,4; 95 % ДИ 1,27–4,59), уровень лейкоцитов ≥ 11000 /мкл ($p < 0,01$; ОР 13,1; 95 % ДИ 1,33–7,33).

Таким образом, многофакторный анализ выявил преимущественное влияние на прогноз болезни патоморфологической, а не клинической стадии заболевания. Кроме того, факторами, имеющими независимое отрицательное влияние на выживаемость, помимо патоморфологической стадии заболевания, сосудистой и перинеуральной инвазии, являются и признаки воспалительных изменений – нейтрофильно-лимфоцитарное отношение и лейкоцитоз.

АХТ после ХЛТ при многофакторном анализе не оказывала положительного влияния на выживаемость пациентов. Даже наоборот, при анализе роли

Таблица 2. Частота развития рецидивов и отдаленных метастазов в зависимости от патоморфологической стадии заболевания
Table 2. Frequency of relapses and distant metastases depending on the pathomorphological stage of cancer

Стадия заболевания Tumor stage	Отдаленные метастазы Distant metastases		p	Рецидив Relapse		p
	нет по	есть yes		нет по	есть yes	
Клиническая (ypTNM), n (%): Clinical (ypTNM), n (%):						
T0N0M0	28 (93,1)	2 (6,9)	<0,01	30 (100)	0	0,6
T0N1M0	3 (75,0)	1 (25,0)	1,0	4 (100)	0	1,0
T1-2N0M0	104 (92,1)	9 (7,9)	<0,01	111 (98,2)	2 (1,8)	0,4
T1-2N1M0	13 (86,7)	2 (13,3)	0,7	15 (100)	0	1,0
T1-4N2M0	29 (61,6)	18 (38,4)	<0,01	44 (93,6)	3 (6,4)	0,4
T3N0M0	117 (81,3)	27 (18,7)	0,9	138 (95,8)	6 (4,2)	0,6
T3N1M0	51 (76,1)	16 (23,9)	0,3	65 (97,0)	2 (3,0)	1,0
T4N0M0	18 (69,2)	8 (30,8)	0,1	25 (96,2)	1 (3,8)	1,0
T4N1M0	9 (81,8)	2 (18,2)	1,0	10 (90,9)	1 (9,1)	0,3
Патоморфологическая, n (%): Pathomorphological, n (%):						
полный патоморфоз complete pathomorphosis	28 (93,1)	2 (6,9)	0,09	30 (100)	0	0,6
I	104 (92,1)	9 (7,9)	<0,01	111 (98,2)	2 (1,8)	0,4
II	135 (79,4)	35 (20,6)	0,4	163 (95,9)	7 (4,1)	0,6
III	105 (72,9)	39 (27,1)	<0,01	138 (95,8)	6 (4,2)	0,6

АХТ во всей популяции больных более высокие показатели выживаемости были получены в группе наблюдения: медиана БРВ в группе АХТ составила 104 мес, а в группе наблюдения достигнута не была ($p = 0,06$ по *log-rank*-тесту, $p = 0,01$ по Breslow, ОР 1,5; 95 % ДИ 0,97–2,30) (рис. 4). При этом различий в ОВ достигнуто не было: медиана продолжительности жизни в группе АХТ составила 110 мес, в группе наблюдения не была достигнута ($p = 0,5$ по *log-rank*-тесту, $p = 0,5$ по Breslow, ОР 1,2; 95 % ДИ 0,7–2,3) (рис. 5).

Такие результаты объясняются тем, что пациенты, которым проводилась АХТ, чаще имели неблагоприятные прогностические признаки (табл. 4).

Таким образом, учитывая данные многофакторного анализа о преимущественном влиянии на прогноз болезни патоморфологической стадии, дальнейший анализ эффективности АХТ необходимо было вести в зависимости от послеоперационной стадии заболевания. Тем не менее мы оценили эффективность проведения АХТ отдельно в зависимости от клинической

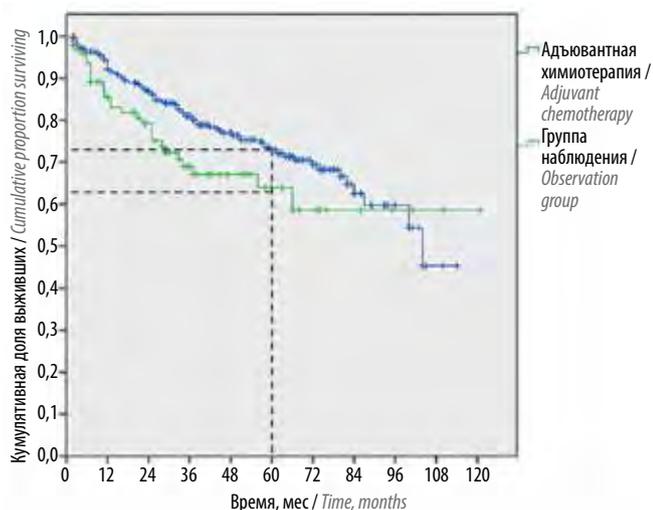


Рис. 4. Безрецидивная выживаемость пациентов в зависимости от проведения адъювантной химиотерапии
Fig. 4. Relapse-free survival of patients depending on whether they received adjuvant chemotherapy

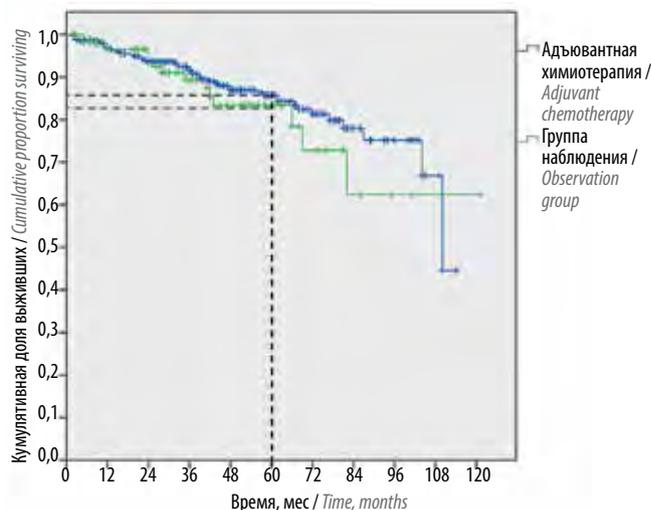


Рис. 5. Общая выживаемость пациентов в зависимости от проведения адъювантной химиотерапии
Fig. 5. Overall survival of patients depending on whether they received adjuvant chemotherapy

Таблица 3. Факторы, значимо влияющие на выживаемость пациентов (результаты однофакторного анализа)
Table 3. Factors significantly associated with patient survival (results of univariate analysis)

Фактор Factor	Отношение рисков (95 % доверительный интервал) Hazard ratio (95 % confidence interval)	p
Безрецидивная выживаемость Relapse-free survival		
Уровень альбумина до операции >45 г/л Preoperative serum albumin >45 g/L	0,4 (0,19–0,81)	0,01
Уровень лейкоцитов до операции ≥11 000/мкл Preoperative white blood cell count ≥11 000/μL	2,1 (1,01–4,30)	0,04
Нейтрофильно-лимфоцитарное отношение до операции ≥3 Preoperative neutrophil-lymphocyte ratio ≥3	1,8 (1,16–2,69)	<0,01
Тромбоцитарно-лимфоцитарное отношение до операции >235 Preoperative platelet-lymphocyte ratio >235	1,6 (1,01–2,60)	0,04
Патоморфологическая стадия Pathomorphological stage	1,84 (1,45–2,35)	0,02
Отсутствие снижения стадии после химиолучевой терапии No decrease in stage after chemoradiotherapy	1,4 (1,09–1,75)	<0,01
Наличие лечебного патоморфоза III–IV степени Grade III–IV therapeutic pathomorphosis	0,5 (0,26–0,82)	<0,01
Наличие периневральной инвазии Perineural invasion	3,5 (1,65–7,65)	<0,01
Наличие инвазии в кровеносные сосуды Invasion into blood vessels	2,3 (1,16–4,56)	0,02
Наличие инвазии в лимфатические сосуды Invasion into lymphatics	2,1 (1,24–3,41)	<0,01
Общая выживаемость Overall survival		
Уровень альбумина до операции >45 г/л Preoperative serum albumin >45 g/L	0,3 (0,10–0,90)	0,04
Число лейкоцитов до операции ≥11 000/мкл Preoperative white blood cell count ≥11 000/μL	2,9 (1,27–6,98)	0,01
Число нейтрофилов до операции ≥7 000/мкл Preoperative neutrophil count ≥7 000/μL	2,2 (1,04–4,66)	0,04
Нейтрофильно-лимфоцитарное отношение до операции ≥6 Preoperative neutrophil-lymphocyte ratio ≥6	3,0 (1,21–7,65)	0,02
Патоморфологическая стадия Pathomorphological stage	2,0 (1,42–2,82)	0,02
Отсутствие снижения стадии после химиолучевой терапии No decrease in stage after chemoradiotherapy	1,4 (1,0–1,95)	0,06
Наличие периневральной инвазии Perineural invasion	2,7 (1,00–7,51)	0,05
Наличие инвазии в кровеносные сосуды Invasion into blood vessels	2,45 (1,05–5,74)	0,04
Наличие инвазии в лимфатические сосуды Invasion into lymphatics	2,95 (1,60–5,39)	<0,01

Таблица 4. Сравнительная характеристика пациентов в зависимости от проведения адъювантной химиотерапии (представлены факторы с значимостью различий на уровне $p < 0,1$)

Table 4. Comparison of patients depending on whether they received adjuvant chemotherapy (factors with a significance level of $p < 0.1$)

Показатель Parameter	Адъювантная химиотерапия Adjuvant chemotherapy		p
	да (n = 359) yes (n = 359)	нет (n = 98) no (n = 98)	
Перфорация, n (%): Perforation, n (%): нет по есть yes	356 (99,2) 3 (0,8)	95 (96,9) 3 (3,1)	0,1
Уровень раково-эмбрионального антигена до операции (нг/мл), n (%): Preoperative level of oncofetal antigen (ng/mL), n (%): нет данных по data <5 ≥5	245 (68,2) 42 (11,7) 72 (20,1)	51 (52,0) 13 (13,3) 34 (34,7)	<0,01
Уровень СА 19-9 до операции (Ед/мл), n (%): Preoperative level of CA 19-9 (U/mL), n (%): нет данных по data <37 ≥37	257 (71,6) 94 (26,2) 8 (2,2)	55 (56,1) 39 (39,8) 4 (4,1)	0,01
Осложнения хирургии, n (%): Surgical complications, n (%): нет по есть yes	290 (80,8) 69 (19,2)	88 (89,8) 10 (10,2)	0,04
Стадия до операции, n (%): Preoperative tumor stage, n (%): I II III	34 (9,5) 283 (78,8) 42 (11,7)	2 (2,0) 76 (77,6) 20 (20,4)	<0,01
Патоморфологическая стадия, n (%): Pathomorphological stage, n (%): полный патоморфоз complete pathomorphosis I II III	29 (8,1) 108 (30,1) 157 (43,7) 65 (18,1)	1 (1,0) 5 (5,1) 13 (13,3) 79 (80,6)	<0,01
Снижение стадии после предоперационного лечения, n (%): Decrease in stage after preoperative treatment, n (%): есть yes нет no	128 (35,7) 231 (64,3)	11 (11,2) 87 (88,8)	<0,01
Край резекции, n (%): Resection margin, n (%): отрицательный negative положительный positive нет данных no data	359 (100) 0 139 (38,7)	95 (96,9) 3 (3,1) 46 (46,9)	<0,01
Муцинозный компонент в опухоли, n (%): Mucinous component in the tumor, n (%): нет по есть yes	291 (81,1) 68 (18,9)	71 (72,4) 27 (27,6)	0,06

Окончание таблицы 4
End of the table 4

Показатель Parameter	Адьювантная химиотерапия Adjuvant chemotherapy		p
	да (n = 359) yes (n = 359)	нет (n = 98) no (n = 98)	
Перстневидноклеточный компонент в опухоли, n (%): Signet ring cell component in the tumor, n (%): нет no есть yes	356 (99,2) 3 (0,8)	95 (96,9) 3 (3,1)	0,1
Инвазия в кровеносные сосуды, n (%): Invasion into blood vessels, n (%): нет no есть yes	349 (97,2) 10 (2,8)	86 (87,8) 12 (12,2)	<0,01
Инвазия в лимфатические сосуды, n (%): Invasion into lymphatics, n (%): нет no есть yes	337 (93,9) 22 (6,1)	78 (79,6) 20 (20,4)	<0,01
Число удаленных лимфатических узлов, n (%): Number of lymph nodes removed, n (%): <12 ≥12	307 (85,5) 52 (14,5)	73 (74,5) 25 (25,5)	0,01

Таблица 5. Влияние адьювантной химиотерапии на выживаемость пациентов в зависимости от клинической стадии заболевания
Table 5. Impact of adjuvant chemotherapy on patient survival depending on the clinical stage

Стадия cTNM cTNM stage	Группа наблюдения Control group		Группа адьювантной химиотерапии Adjuvant chemotherapy group		p	Отношение рисков (95 % доверительный интервал) Hazard ratio (95 % confidence interval)
	Медиана продолжительности жизни, мес Median life expectancy, months	Пятилетняя выживаемость ± стандартная ошибка, % Five-year survival ± standard deviation, %	Медиана продолжительности жизни, мес Median life expectancy, months	Пятилетняя выживаемость ± стандартная ошибка, % Five-year survival ± standard deviation, %		
Безрецидивная выживаемость Relapse-free survival						
T1–2N0M0	не достигнута not reached	86 ± 0,07	не достигнута not reached	100	0,7	0,04 (0,1 >100)
T3–4N0M0	104	70 ± 0,01	не достигнута not reached	61 ± 0,07	0,1	1,5 (0,95–2,43)
T1–4N1–2M0	не достигнута not reached	66 ± 0,01	не достигнута not reached	76 ± 0,01	0,8	1,1 (0,35–3,76)
Общая выживаемость Overall survival						
T1–2N0M0	не достигнута not reached	97 ± 0,03	не достигнута not reached	100	0,9	0,05 (0,1 >100)
T3–4N0M0	110	84 ± 0,01	не достигнута not reached	84 ± 0,05	0,6	1,2 (0,64–2,31)
T1–4N1–2M0	не достигнута not reached	87 ± 0,06	не достигнута not reached	77 ± 0,15	0,9	1,1 (0,19–5,92)

Таблица 6. Влияние адъювантной химиотерапии на выживаемость пациентов в зависимости от патоморфологической стадии заболевания
Table 6. Impact of adjuvant chemotherapy on patient survival depending on the pathomorphological stage

Стадия ypTNM ypTNM stage	Группа наблюдения Control group		Группа адъювантной химиотерапии Adjuvant chemotherapy group		p	Отношение рисков (95 % доверитель- ный интер- вал) Hazard ratio (95 % confi- dence interval)
	Медиана про- должительности жизни, мес Median life expectancy, months	Пятилетняя выжи- ваемость ± стан- дартная ошибка, % Five-year survival ± standard deviation, %	Медиана про- должительности жизни, мес Median life expectancy, months	Пятилетняя выжи- ваемость ± стан- дартная ошибка, % Five-year survival ± standard deviation, %		
Безрецидивная выживаемость Relapse-free survival						
T0N0M0	не достигнута not reached	96 ± 0,01	— *	—	—	—
T1–2N0M0	не достигнута not reached	87 ± 0,03	не достигнута not reached	75 ± 0,2	0,3	2,6 (0,3–20,6)
T3–4N0M0	104	72 ± 0,03	не достигнута not reached	81 ± 0,1	0,6	0,7 (0,17–2,92)
T0–4N1–2M0	51	50 ± 0,04	не достигнута not reached	62 ± 0,2	0,1	0,65 (0,4–1,1)
Общая выживаемость Overall survival						
T0N0M0	не достигнута not reached	95 ± 0,04	не достигнута not reached	100	0,9	0,05 (0,1 >100)
T1–2N0M0	не достигнута not reached	91 ± 0,03	не достигнута not reached	100	0,7	0,05 (0,1 >100)
T3–4N0M0	110	87 ± 0,02	не достигнута not reached	100	0,1	0,4 (0,01–37,60)
T0–4N1–2M0	не достигнута not reached	68 ± 0,08	не достигнута not reached	80 ± 0,08	0,3	0,3 (0,4–1,4)

*Только 1 пациент.
*Only 1 patient.

стадии болезни и от результатов патоморфологическо-го стадирования (табл. 5, 6).

Из табл. 5 видно, что показатели медиан и 5-летних БРВ и ОВ значимо не различались между группами пациентов, получавших АХТ, и тех, кто был оставлен под динамическим наблюдением.

Как видно из табл. 6, при полном лечебном патоморфозе после завершения предоперационной ХЛТ в отсутствие АХТ ($n = 29$) показатели выживаемости превышают 95 %. Следовательно, проведение какого-либо адъювантного лечения нецелесообразно. Также и при I стадии проведение АХТ не улучшило результаты лечения. Наибольшая польза от назначения АХТ отмечена у пациентов со стадией ypT3–4N0M0 (рис. 6, 7).

Относительный риск смерти от назначения АХТ (13 случаев против 157 случаев в группе наблюдения) в данной группе больных снизился на 60 % (ОР 0,4; 95 % ДИ 0,01–37,60; $p = 0,1$). Также отмечена тенденция к улучшению показателей БРВ и ОВ от назначения АХТ в группе пациентов со стадией заболевания

ypT0–4N1–2 (79 случаев против 65 в группе наблюдения): $p = 0,1$; ОР 0,65; 95 % ДИ 0,4–1,1 и $p = 0,3$; ОР 0,3; 95 % ДИ 0,4–1,4 соответственно. Особенно это заметно при стадии ypT0–4N2M0. Так, медиана БРВ и продолжительности жизни в группе АХТ ($n = 26$) составила 66 и 82 мес соответственно, тогда как в группе наблюдения ($n = 21$) – 16 и 62 мес ($p < 0,01$; ОР 0,3; 95 % ДИ 0,14–0,70 и $p = 0,03$; ОР 0,5; 95 % ДИ 0,2–1,0 соответственно). Пятилетняя ОВ в группе АХТ составила 75 % (стандартная ошибка ±0,2), в группе наблюдения – 52 % (стандартная ошибка ±0,1) (рис. 8, 9).

Таким образом, при II стадии болезни, основываясь на данных патоморфологического исследования операционного материала, не выявлено улучшения показателей БРВ в группе АХТ, однако ОВ была выше при проведении послеоперационного лечения. Следует отметить, что полученные различия в выживаемости в пользу АХТ достигнуты в условиях превалирования неблагоприятных факторов прогноза в группе АХТ. При III стадии болезни, основываясь на данных патоморфологического исследования

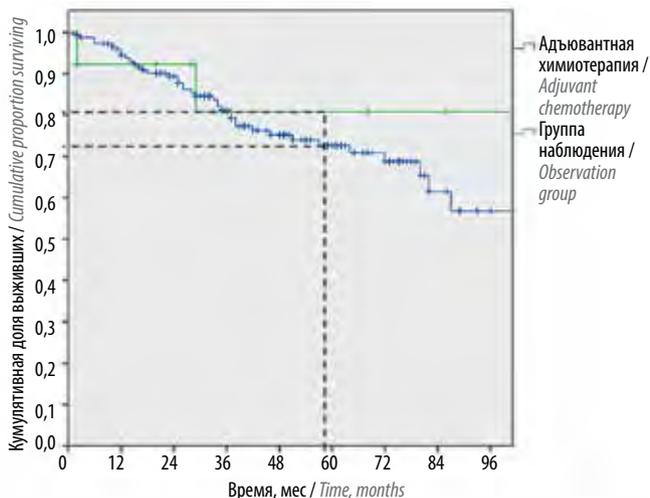


Рис. 6. Безрецидивная выживаемость пациентов со стадией заболевания $ypT3-4N0M0$ в зависимости от назначения адъювантной химиотерапии

Fig. 6. Relapse-free survival of patients with stage $ypT3-4N0M0$ cancer depending on whether they received adjuvant chemotherapy

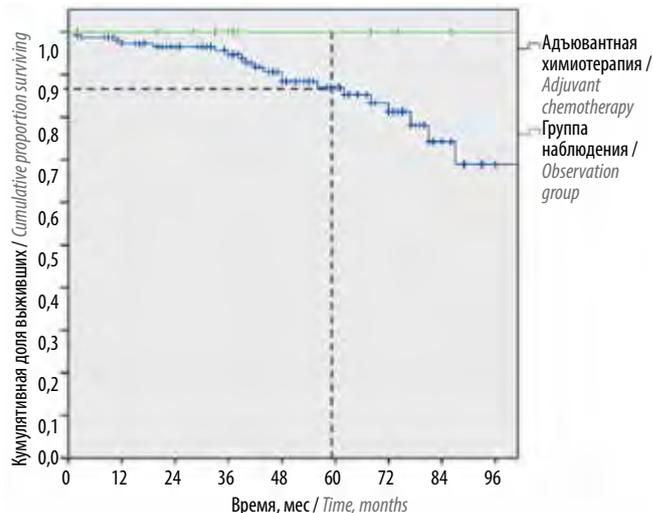


Рис. 7. Общая выживаемость пациентов со стадией заболевания $ypT3-4N0M0$ в зависимости от назначения адъювантной химиотерапии

Fig. 7. Overall survival of patients with stage $ypT3-4N0M0$ cancer depending on whether they received adjuvant chemotherapy

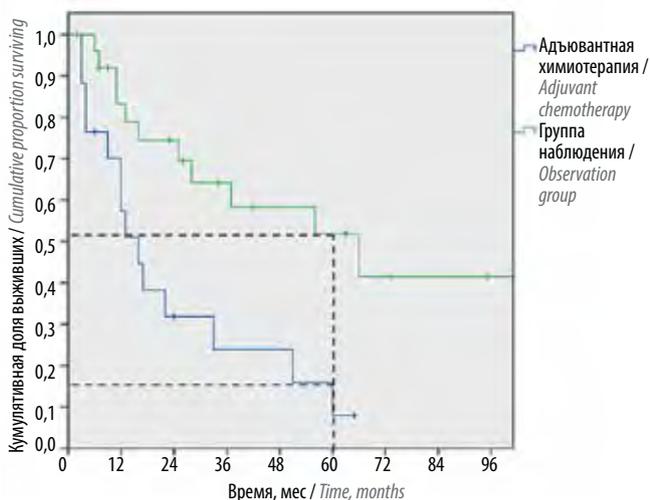


Рис. 8. Безрецидивная выживаемость пациентов со стадией заболевания $ypT1-4N2M0$ в зависимости от назначения адъювантной химиотерапии

Fig. 8. Relapse-free survival of patients with stage $ypT1-4N2M0$ cancer depending on whether they received adjuvant chemotherapy

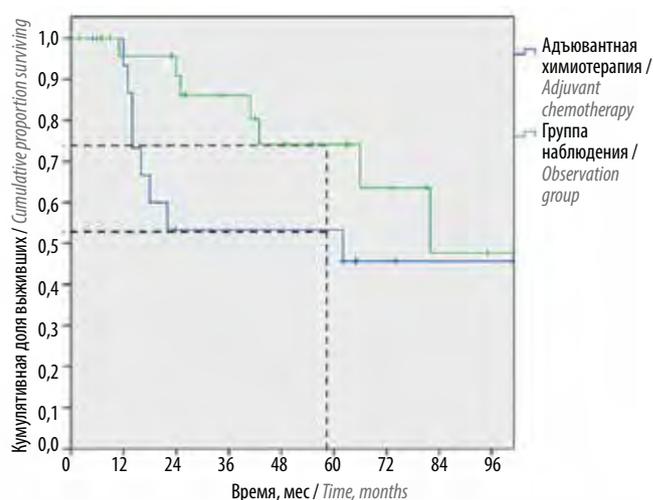


Рис. 9. Общая выживаемость пациентов со стадией заболевания $ypT1-4N2M0$ в зависимости от назначения адъювантной химиотерапии

Fig. 9. Overall survival of patients with stage $ypT1-4N2M0$ cancer depending on whether they received adjuvant chemotherapy

операционного материала, необходимо назначение АХТ, так как это приведет к улучшению показателей 5-летних БРВ и ОВ на 12 %, особенно при стадии заболевания $ypT1-4N2M0$.

Обсуждение

В нашей работе подтвердилась необходимость дифференцированного подхода к назначению АХТ после предоперационной ХЛТ при РПК, как и в других ретроспективных анализах. У больных местнораспространенным РПК при полном патоморфозе опухоли по данным патоморфологического

исследования операционного материала, не получавших АХТ, показатели ОВ превышают 95 %. Следовательно, проведение какого-либо послеоперационного лечения в данном случае нецелесообразно. К аналогичному выводу пришли и некоторые зарубежные исследователи. Так, по данным А. Govindarajan и соавт., частота прогрессирования болезни в группе $ypT0N0$ составила всего 2,7 % [7]. В других работах сообщается о частоте прогрессирования заболевания при полном лечебном патоморфозе не более 5 % [8–10]. Проведение АХТ в данной группе пациентов также не снижает относительный

риск прогрессирования и риск смерти [10–13]. Совокупный анализ работ, посвященных данной группе больных, был проведен М. Маас и соавт. Исследователям удалось оценить эффективность АХТ в сравнении с группой наблюдения у 898 больных с полным патоморфозом опухоли. Большинству пациентов (67,7 %) не проводилось послеоперационного лечения. Как и в предыдущих работах, АХТ не показала своей эффективности в отношении выживаемости без признаков болезни (ОР 0,94; 95 % ДИ 0,53–1,69). Отмечено незначимое увеличение ОБ (ОР 0,88; 95 % ДИ 0,48–1,59) и незначимое ухудшение БРВ (ОР 1,25; 95 % ДИ 0,68–2,29) в группе АХТ [14].

Исключением из общего списка работ могут являться результаты анализа популяционного регистра по лечению онкологических заболеваний США – National Cancer Database. Среди всех пациентов (с 2006 по 2012 г.) с полным патоморфологическим эффектом после ХЛТ ($n = 2764$) 772 (28,4 %) больным проводилась АХТ, остальные находились под динамическим наблюдением. АХТ значимо чаще выполнялась в академических учреждениях, при наличии частной страховки, в период 2010–2012 гг., чаще лицам молодого возраста, при более распространенной опухоли (сТ3/4N⁺). Также период между окончанием ХЛТ и хирургическим лечением был короче среди пациентов, которым назначалась АХТ. Авторы выделили 741 пациента, получившего АХТ, и 741 пациента, не получавшего послеоперационное лечение, с аналогичными показателями Т, N и сроками между окончанием ХЛТ и выполнением хирургического лечения. При медиане наблюдения 39 мес показатели 1-, 3- и 5-летней ОБ составили соответственно 99,7; 97,1 и 94,7 % в группе АХТ и 99,2; 93,6 и 88,4 % – в группе наблюдения ($p = 0,005$; ОР 0,5; 95 % ДИ 0,32–0,79). При подгрупповом анализе отмечено более выраженное значение АХТ в группе больных с опухолями Т3–4N⁺ (ОР 0,47; 95 % ДИ 0,25–0,91). Однако в данной работе не представлены режимы АХТ и ее влияние на показатели БРВ [15]. Улучшение же ОБ может быть обусловлено более молодым возрастом пациентов в группе АХТ. Таким образом, при полном патоморфозе возможно как наблюдение, так и проведение АХТ (после обсуждения с пациентом, если он настроен на лечение).

В нашем исследовании у больных местно-распространенным РПК при II стадии болезни по данным патоморфологического исследования операционного материала не было выявлено улучшения показателей БРВ в группе АХТ, однако ОБ была выше при проведении послеоперационного лечения. В ряде крупных

ретроспективных работ также отмечено существенное снижение относительного риска смерти при проведении АХТ (ОР 0,29; ОР 0,61) [11–13]. Поэтому мы придерживаемся тактики назначения тех же химиопрепаратов, которые применялись совместно с лучевой терапией на дооперационном этапе. Чаще всего это фторпиримидины в качестве монотерапии.

Больным местно-распространенным РПК при III стадии болезни по данным патоморфологического исследования операционного материала необходимо назначение АХТ, так как это приводит к улучшению показателей 5-летних БРВ и ОБ на 12 %. Оптимальной схемой АХТ при II или III стадии болезни мы считаем режимы XELOX/FOLFOX суммарным сроком до 6 мес, включая и сроки ХЛТ. Такой подход поддерживается результатами единственного к настоящему времени проспективного рандомизированного исследования ADORE. В этом южнокорейском проспективном исследовании II фазы 320 больных РПК стадии II (урТ3–4/урN0) или III (любая урТ/урN1–2) после предоперационной ХЛТ были рандомизированы на 2 группы, в одной группе пациенты получили 8 курсов АХТ по схеме FOLFOX, в другой – по схеме лейковорин + 5-фторурацил. Трехлетняя БРВ в группе FOLFOX составила 71,6 % против 62,9 % в группе лейковорин + 5-фторурацил (ОР 0,657; 95 % ДИ 0,434–0,994; $p = 0,047$). При этом эффект назначения режима FOLFOX сохранялся вне зависимости от стадии болезни [16].

Нам не удалось выявить корреляцию между эффективностью АХТ и снижением стадии заболевания после проведенного лечения, как это было показано в других работах [17, 18], возможно, это связано с тем, что магнитно-резонансная томография в начале 2000-х годов в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина редко применялась на предоперационном этапе в стадировании РПК.

Недостатками нашего исследования являются его ретроспективный характер и различные варианты АХТ – фторпиримидины или их сочетание с оксалиплатином. Также большинству пациентов химиотерапия проводилась по месту жительства, в результате чего нам не удалось оценить ни число курсов лечения, ни дозовую интенсивность терапии.

Заключение

Тем не менее полученные результаты соответствуют данным большинства работ, выполненных в мировых специализированных центрах, и подчеркивают необходимость дифференцированного подхода в назначении АХТ больным РПК после проведенной ХЛТ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Федянин М.Ю., Трякин А.А., Тюляндин С.А. Адьювантная химиотерапия после химиолучевого лечения местнораспространенного рака прямой кишки. Онкологическая колопроктология 2014;(2):5–12. [Fedyanin M.Yu., Tryanin A.A., Tulyandin S.A. Adjuvant chemotherapy after chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Onkologicheskaya koloproktologiya = Colorectal Oncology* 2014;(2):5–12. (In Russ.)].
2. Rectal cancer. NCCN Clinical Practical Guidelines in Oncology. Version 3.2017. Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf.
3. Glynne-Jones R., Wyrwicz L., Tiret E. et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017;28(Suppl 4):iv22–40. PMID: 28881920. DOI: 10.1093/annonc/mdx224.
4. Poulsen L.O., Qvortrup C., Pfeiffer P. et al. Review on adjuvant chemotherapy for rectal cancer - why do treatment guidelines differ so much? *Acta Oncol* 2015;54(4):437–46. PMID: 25597332. DOI: 10.3109/0284186X.2014.993768.
5. Гордеев С.С. Варианты неoadьювантной химиолучевой терапии больных местнораспространенным раком прямой кишки. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2013. [Gordeev S.S. Variants of neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer. Summary of thesis ... of candidate of medical sciences. Moscow, 2013. (In Russ.)].
6. Алиев В.А. Выбор тактики лечения больных колоректальным раком с синхронными отдаленными метастазами. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2015. [Aliev V.A. Choosing an optimal treatment strategy in colorectal cancer patients with synchronous distant metastases. Summary of thesis ... of doctor of medical sciences. Moscow, 2015. (In Russ.)].
7. Govindarajan A., Reidy D., Weiser M.R. et al. Recurrence rates and prognostic factors in ypN0 rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation and total mesorectal excision. *Ann Surg Oncol* 2011;18(13):3666–72. PMID: 21590450. DOI: 10.1245/s10434-011-1788-y.
8. Das P., Skibber J.M., Rodriguez-Bigas M.A. et al. Clinical and pathologic predictors of locoregional recurrence, distant metastasis and overall survival in patients treated with chemoradiation and mesorectal excision for rectal cancer. *Am J Clin Oncol* 2006;29(3):219–24. PMID: 16755173. DOI: 10.1097/01.coc.0000214930.78200.4a.
9. Janjan N.A., Crane C., Feig B.W. et al. Improved overall survival among responders to preoperative chemoradiation for locally advanced rectal cancer. *Am J Clin Oncol* 2001;24(2):107–12. PMID: 11319280.
10. Glynne-Jones R., Cuncell N., Meadows M. et al. CHRONICLE: a phase III trial in locally advanced rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation randomizing postoperative adjuvant capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus control. *Ann Oncol* 2014;25(7):1356–62. PMID: 24718885. DOI: 10.1093/annonc/mdu147.
11. Reinel H., Schäßburger K., Meyer D. et al. 5-fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) as postoperative adjuvant chemotherapy (CT) for node-positive rectal cancer after radiochemotherapy (R-CT) and surgery. *J Clin Oncol* 2010;28(Suppl 15):e14125. DOI: 10.1200/jco.2010.28.15_suppl.e14125.
12. Hofheinz R.D., Wenz F., Post S. et al. Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13(6):579–88. PMID: 22503032. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70116-X.
13. Ngan S.Y., Burmeister B., Fisher R.J. et al. Randomised trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: Trans-Tasman Radiation Oncology Group Trial 01.04. *J Clin Oncol* 2012;30:3827–33. PMID: 23008301. DOI: 10.1200/JCO.2012.42.9597.
14. Maas M., Nelemans P.J., Valentini V. et al. Adjuvant chemotherapy in rectal cancer: defining subgroups who may benefit after neoadjuvant chemoradiation and resection: a pooled analysis of 3 313 patients. *Int J Cancer* 2015;137(1):212–20. PMID: 25418551. DOI: 10.1002/ijc.29355.
15. Polanco P.M., Mokdad A.A., Zhu H. et al. Association of adjuvant chemotherapy with overall survival in patients with rectal cancer and pathologic complete response following neoadjuvant chemotherapy and resection. *JAMA Oncol* 2018. PMID: 29710272. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.0231.
16. Hong Y.S., Nam B.H., Jung K.H. et al. Adjuvant chemotherapy with oxaliplatin/5-fluorouracil/leucovorin (FOLFOX) versus 5-fluorouracil/leucovorin (FL) in patients with locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy followed by surgery: a randomized phase II study (The ADORE). *J Clin Oncol* 2013;31(Suppl):abstr.3570.
17. Rödel C., Liersch T., Becker H. et al. Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with fluorouracil and oxaliplatin versus fluorouracil alone in locally advanced rectal cancer: initial results of the German CAO/ARO/AIO-04 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13(7):679–87. PMID: 22627104 DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70187-0
18. Gresham G., Speers C., Woods R. et al. Association of time to adjuvant chemotherapy (TTAC) and overall survival among patients with rectal cancer treated with preoperative radiation. *J Clin Oncol* 2013;31(4 Suppl):461. DOI: 10.1200/jco.2013.31.4_suppl.461.

Вклад авторов

М.Ю. Федянин: разработка дизайна исследования, сбор данных для анализа, лечение пациентов, анализ полученных данных, написание статьи;

Х.Х.-М. Эльснукеева, И.А. Покатаев, А.А. Трякин, А.А. Буланов, О.В. Сехина, Д.А. Чекини, Е.О. Игнатова, В.А. Алиев, Д.В. Кузьмичев, З. Мамедли, М.В. Черных, В.В. Глебовская, С.И. Ткачев: лечение пациентов;

С.С. Гордеев: лечение пациентов, научное редактирование;

Н.А. Козлов: патоморфологическое исследование;

С.А. Тюляндин: лечение пациентов, научное редактирование.

Authors' contributions

M. Yu. Fedyanin: developing the research design, obtaining data for analysis, treatment of patients, analysis of the obtained data, article writing;

Kh. Kh.-M. El'sunkaeva, I.A. Pokataev, A.A. Tryakin, A.A. Bulanov, O.V. Sekhina, D.A. Chekini, E.O. Ignatova,, V.A. Aliev, D.V. Kuzmichev, Z. Mamedli, M.V. Chernykh, V.V. Glebovskaya, S.I. Tkachev: treatment of patients; S.S. Gordeev: treatment of patients, scientific editing; N.A. Kozlov: pathomorphological examination; S.A. Tjulandin: treatment of patients, scientific editing.

ORCID авторов

М.Ю. Федянин: <https://orcid.org/0000-0001-5615-7806>

А.А. Трякин: <https://orcid.org/0000-0003-2245-214X>

С.А. Тюляндин: <https://orcid.org/0000-0001-9807-2229>

С.С. Гордеев: <https://orcid.org/0000-0003-2245-214X>

ORCID of authors

M.Yu. Fedyanin: <https://orcid.org/0000-0001-5615-7806>

A.A. Tryakin: <https://orcid.org/0000-0003-2245-214X>

S.A. Tjulandin: <https://orcid.org/0000-0001-9807-2229>

S.S. Gordeev: <https://orcid.org/0000-0003-2245-214X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 26.04.2018. **Принята к публикации:** 29.05.2018.

Article received: 26.04.2018. **Accepted for publication:** 29.05.2018.

Метаанализ исследований по оценке эффективности продолжения применения антиангиогенных препаратов во 2-й линии терапии больных метастатическим раком толстой кишки в зависимости от мутационного статуса гена KRAS

М.Ю. Федянин, А.А. Трякин, С.А. Тюляндин

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Михаил Юрьевич Федянин fedianinmu@mail.ru

Цель исследования – оценка эффективности добавления антиангиогенных препаратов к химиотерапии 2-й линии у больных метастатическим раком толстой кишки в зависимости от мутационного статуса гена KRAS.

Материалы и методы. Были отобраны проспективные контролируемые завершённые рандомизированные исследования III фазы, оценивающие эффективность добавления антиангиогенных препаратов (бевацизумаб, рамуцирумаб, афлиберцепт) к химиотерапии во 2-й линии лечения больных метастатическим раком толстой кишки и включающие поданализ эффективности комбинации в зависимости от мутационного статуса гена KRAS. Метаанализ проводили с использованием программы ReviewManager (RevMan) v. 5.3 (The Cochrane Collaboration, Дания).

Результаты. Критериям включения соответствовали 3 исследования (ML18147, RAISE, VELOUR), таким образом, в метаанализ вошли 2165 пациентов (1137 – с диким типом гена KRAS, 1028 – с мутированным геном KRAS). Большинство (84 %) больных в 1-й линии терапии получили режимы с включением бевацизумаба. По результатам метаанализа среди пациентов с диким типом гена KRAS добавление антиангиогенного препарата значительно улучшило как выживаемость без прогрессирования (отношение рисков (ОР) 0,71; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,62–0,80; $p < 0,00001$; $I^2 = 22$ %, $p = 0,21$), так и общую выживаемость (ОР 0,76; 95 % ДИ 0,66–0,88; $p = 0,0001$; $I^2 = 0$, $p = 0,59$). При мутации в гене добавление антиангиогенного препарата значительно улучшило только выживаемость без прогрессирования (ОР 0,78; 95 % ДИ 0,68–0,89; $p = 0,0002$; $I^2 = 0$, $p = 0,46$). Однако значимого увеличения общей выживаемости получено не было (ОР 0,9; 95 % ДИ 0,79–1,03; $p = 0,11$; $I^2 = 0$, $p = 0,98$).

Заключение. Продолжение антиангиогенной терапии во 2-й линии лечения больных метастатическим раком толстой кишки наиболее эффективно при диком типе гена KRAS. При мутации в гене KRAS продолжение терапии бевацизумабом или смена антиангиогенного препарата во 2-й линии лечения улучшает выживаемость без прогрессирования и статистически незначимо влияет на общую выживаемость.

Ключевые слова: рак толстой кишки, антиангиогенная терапия, химиотерапия, рандомизированные исследования, метаанализ, мутация в гене KRAS

Для цитирования: Федянин М.Ю., Трякин А.А., Тюляндин С.А. Метаанализ исследований по оценке эффективности продолжения применения антиангиогенных препаратов во 2-й линии терапии больных метастатическим раком толстой кишки в зависимости от мутационного статуса гена KRAS. Онкологическая колопроктология 2018;8(2):38–45.

DOI: 10.17650/2220-3478-2018-8-2-38-45

Efficacy of continuing anti-angiogenic agents in the second-line treatment for metastatic colon cancer depending on the KRAS mutation status: a meta-analysis

M. Yu. Fedyanin, A. A. Tryakin, S. A. Tjulandin

N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia;
24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Objective: to assess the efficacy of anti-angiogenic agents incorporated into second-line chemotherapeutic regimens for metastatic colon cancer depending on the KRAS gene mutation status.

Materials and methods. We selected completed prospective randomized controlled phase III clinical trials evaluating the efficacy of anti-angiogenic agents (bevacizumab, ramucirumab and aflibercept) added to second-line chemotherapy for metastatic colon cancer with sub-analysis of treatment efficacy depending on the KRAS gene mutation status. Meta-analysis was performed using the ReviewManager (RevMan) v. 5.3 (The Cochrane Collaboration, Denmark).

Results. Three studies (ML18147, RAISE, VELOUR) involving 2165 patients (1137 with KRAS wild-type tumors and 1028 with KRAS-mutant tumors) met the inclusion criteria and were included into this meta-analysis. The majority of patients (84 %) received bevacizumab in the first-line treatment. The results of our meta-analysis suggest that adding an anti-angiogenic drug to chemotherapy in patients with KRAS wild-type colon cancer significantly improved both progression-free survival (hazard ratio (HR) 0.71; 95 % confidence interval (CI) 0.62–0.80;

$p < 0.00001$; $I^2 = 22\%$, $p = 0.21$) and overall survival (HR 0.76; 95 % CI 0.66–0.88; $p = 0.0001$; $I^2 = 0$, $p = 0.59$). In patients with KRAS-mutant colon cancer, incorporation of an anti-angiogenic drug into the treatment regimen was not associated with better overall survival (OR 0.9; 95 % CI 0.79–1.03; $p = 0.11$; $I^2 = 0$, $p = 0.98$), although improved progression-free survival (HR 0.78; 95 % CI 0.68–0.89; $p = 0.0002$; $I^2 = 0$, $p = 0.46$). **Conclusion.** Continuation of anti-angiogenic therapy in the second-line treatment for metastatic colon cancer is most effective in patients with KRAS wild-type tumors. In individuals with KRAS-mutant tumors, continuation of bevacizumab or switch to another anti-angiogenic agent in the second-line treatment improves progression-free survival and has a statistically insignificant effect on overall survival.

Key words: colon cancer, anti-angiogenic therapy, chemotherapy, randomized trials, meta-analysis, mutation in the KRAS gene

For citation: Fedyanin M.Yu., Tryakin A.A., Tjulandin S.A. Efficacy of continuing anti-angiogenic agents in the second-line treatment for metastatic colon cancer depending on the KRAS mutation status: a meta-analysis. *Onkologicheskaya Koloproktologiya = Colorectal Oncology* 2018;8(2):38–45.

Введение

В арсенале химиотерапевта к 2018 г. число таргетных препаратов (афлиберцепт, бевацизумаб, панитумумаб, рамуцирумаб, регорафениб, цетуксимаб), применяемых в терапии больных раком толстой кишки (РТК), превысило число химиопрепаратов (оксалиплатин, иринотекан, фторпиримидины, трифлуридин/типирацилин). Принимая во внимание тот факт, что все большее число больных метастатическим РТК получают 2-ю линию лечения, встает необходимость определения последовательности назначения таргетных препаратов в 1-й и последующих линиях. И если для анти-EGFR-антител (панитумумаб или цетуксимаб) имеются биомаркеры эффективности – дикий тип генов *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, левосторонняя локализация первичной опухоли, то для антиангиогенных таргетных препаратов (афлиберцепт, бевацизумаб, рамуцирумаб) до настоящего времени не зарегистрировано ни одного предиктивного биомаркера. Таргетная терапия больных с мутацией в генах *RAS*, по сути, ограничена применением только антиангиогенных препаратов. В то же время появляется все больше данных о низкой эффективности добавления антиангиогенных препаратов к химиотерапии во 2-й линии лечения при наличии мутации в гене *KRAS* в опухоли. Так, в исследовании ML18 147 820 больных метастатическим РТК с прогрессированием болезни после как минимум 3 мес химиотерапии с бевацизумабом были рандомизированы на 2 группы в зависимости от схемы дальнейшего лечения: продолжение приема бевацизумаба со сменой химиотерапевтического режима или отмена бевацизумаба и назначение альтернативной химиотерапевтической комбинации. Медиана продолжительности жизни в группе больных, получавших бевацизумаб и во 2-й линии, составила 11,2 мес по сравнению 9,8 мес в контрольной группе ($p = 0,0062$), медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) – 5,7 и 4,1 мес соответственно ($p < 0,001$) [1]. Поданализ этого исследования, проведенный S. Kubicka и соавт., показал, что при мутации в гене *KRAS* продолжение антиангиогенного воздействия не привело к улучшению общей выживаемости (ОВ): медиана продолжительности жизни в группе с бевацизумабом составила

10,4 мес, а в группе химиотерапии – 10 мес (отношение рисков (ОР) 0,92; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,71–1,18; $p_{\text{for interaction}} = 0,13$). То есть имелась тенденция к статистической значимости влияния мутационного статуса на эффективность добавления к химиотерапии бевацизумаба [2].

В 2011 г. были представлены результаты рандомизированного исследования III фазы эффективности афлиберцепта в комбинации с FOLFIRI во 2-й линии лечения больных метастатическим РТК, которым в 1-й линии проводилась терапия оксалиплатином и фторпиримидинами (30,4 % пациентов получали в 1-й линии бевацизумаб). Было показано, что добавление антиангиогенного препарата улучшает показатели продолжительности жизни (ОР 0,817; $p = 0,0032$), времени до прогрессирования (ОР 0,758; $p = 0,00007$) и частоту объективного эффекта (19,8 % против 11,1 %, $p = 0,0001$) [3]. В данном разделе статьи нам интересен поданализ исследования VELOUR по оценке эффективности добавления к химиотерапии 2-й линии афлиберцепта в зависимости от мутационного статуса гена *KRAS*. Как и в предыдущем исследовании, при мутации в гене *KRAS* добавление антиангиогенного препарата к химиотерапии не привело к улучшению ОВ: медиана продолжительности жизни в группе с афлиберцептом составила 12,6 мес, а в группе химиотерапии – 10,6 мес (ОР 0,9; 95 % ДИ 0,65–1,25; $p_{\text{for interaction}} = 0,38$) [4].

В январе 2015 г. были представлены результаты проспективного рандомизированного исследования III фазы RAISE по сравнению рамуцирумаба и плацебо в комбинации с FOLFIRI во 2-й линии терапии больных метастатическим РТК после прогрессирования на режимах с оксалиплатином, фторпиримидинами и бевацизумабом. В группе с исследуемым препаратом показатели ВБП и продолжительности жизни были статистически значимо лучше в сравнении с плацебо: медиана ВБП составила 5,7 мес против 4,5 мес (ОР 0,79; 95 % ДИ 0,70–0,90; $p = 0,0005$), медиана продолжительности жизни – 13,3 мес против 11,7 мес (ОР 0,84; 95 % ДИ 0,73–0,98; $p = 0,0219$) [5]. Аналогично предыдущим 2 исследованиям при мутации в гене *KRAS* добавление антиангиогенного препарата к химиотерапии не привело к улучшению ОВ:

медиана продолжительности жизни в группе с рамуцирумабом составила 12,7 мес, а в группе химиотерапии — 11,3 мес (ОР 0,89; 95 % ДИ 0,73–1,09; $p_{\text{for interaction}} = 0,51$) [6].

Таким образом, можно предполагать, что при мутации в гене *KRAS* продолжение применения антиангиогенного таргетного агента во 2-й линии лечения после прогрессирования на нем в 1-й линии не приводит к улучшению ОВ. Однако в перечисленные исследования было включено недостаточное число больных для статистического подтверждения выявленных тенденций.

Цель настоящего исследования — метаанализ эффективности добавления антиангиогенных препаратов к химиотерапии 2-й линии у больных метастатическим РТК в зависимости от мутационного статуса гена *KRAS*.

Материалы и методы

Нами выполнен поиск статей в базе данных PubMed по различным комбинациям слов: «colon cancer», «colorectal cancer», «rectal cancer», «CRC», «mCRC», «colon neoplasms», «rectal neoplasms», «colorectal neoplasms», «kras», «k-ras», «ki-ras» или «c-K-ras» «mutations» и «bevacizumab», «ramucirumab» или «afibercept». Проведен поиск всех статей с публикацией по апрель 2018 г. Компьютерный поиск был дополнен изучением списка литературы обзорных статей и оригинальных работ, а также тезисов, представленных на конференциях Американского общества клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology, ASCO) и Европейского общества медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology, ESMO). В случае наличия нескольких сообщений по результатам одного исследования учитывали последнюю публикацию или сообщения на конференциях.

Критерии включения в анализ результатов исследования:

- проспективные контролируемые завершённые рандомизированные исследования III фазы, оценивающие эффективность добавления антиангиогенных препаратов (бевацизумаб, рамуцирумаб, афлиберцепт) к химиотерапии во 2-й линии лечения больных метастатическим РТК;
- представлен поданализ эффективности терапии в зависимости от мутационного статуса гена *KRAS*;
- представлены данные по ОР, 95 % ДИ в отношении как ВБП, так и ОВ.

ВБП и ОВ представляли в медианах месяцев, отношении рисков прогрессирования или смерти и 95 % ДИ к данному показателю. Стандартную ошибку вычисляли из 95 % ДИ. Статистический анализ включал в себя тест χ^2 для подтверждения однородно-

сти результатов включенных в анализ исследований. В отсутствие статистически значимой гетерогенности результатов исследований ($p > 0,1$) метод generic inverse variance с фиксированным эффектом применяли для оценки отношения рисков прогрессирования и смерти и построения 95 % ДИ. Фиксированный эффект был выбран в связи с большим числом пациентов и крайней однородностью исследований, включенных в метаанализ. С целью исключения систематической ошибки, связанной с публикацией, был построен воронкообразный график (со значениями стандартной ошибки (log ОР) по оси ординат и ОР по оси абсцисс). Уровень значимости принимался как 0,05 и всегда был двусторонним. Метаанализ проведен отдельно в группе пациентов без мутации в гене *KRAS* и в группе пациентов с мутацией в гене. Метаанализ выполняли с использованием программы ReviewManager (RevMan) v. 5.3 (The Cochrane Collaboration, Дания).

Результаты

Из 1906 работ, выявленных в результатах поиска, критериям включения соответствовали всего 3 исследования (ML18 147, RAISE и VELOUR), таким образом, в метаанализ вошли 2165 пациентов (1137 — с диким типом гена *KRAS*, 1028 — с мутированным геном *KRAS*). Результаты исследований в зависимости от мутационного статуса гена *KRAS* представлены в таблице.

Метаанализ в группе пациентов с диким типом гена *KRAS* показал значимое улучшение ВБП и ОВ при добавлении антиангиогенных препаратов к химиотерапии в сравнении с одной химиотерапией: ОР 0,71; 95 % ДИ 0,62–0,80; $p < 0,0001$ и ОР 0,76; 95 % ДИ 0,66–0,88; $p = 0,0001$ соответственно (рис. 1, 2).

Тест на однородность результатов исследований, включенных в метаанализ, показал отсутствие статистически значимых различий в отношении как ВБП, так и ОВ: $p = 0,28$; $I^2 = 22\%$ и $p = 0,59$; $I^2 = 0\%$. Это же было подтверждено и графически (рис. 3, 4).

В группе пациентов с мутацией в гене *KRAS* отмечено значимое улучшение ВБП, но не ОВ при добавлении антиангиогенных моноклональных антител к химиотерапии в сравнении с одной химиотерапией: ОР 0,78; 95 % ДИ 0,68–0,89; $p = 0,0002$ и ОР 0,9; 95 % ДИ 0,79–1,03; $p = 0,11$ соответственно (рис. 5, 6). Из табл. 1 видно, что различия в медианах продолжительности жизни находятся в диапазоне от 0,9 мес в исследовании RAISE до 1,1 мес в исследовании ML18 147.

Тест на однородность результатов исследований, включенных в метаанализ, показал отсутствие статистически значимых различий как в ВБП, так и в ОВ: $p = 0,46$; $I^2 = 0\%$ и $p = 0,98$; $I^2 = 0\%$. Это же было подтверждено и графически (рис. 7, 8).

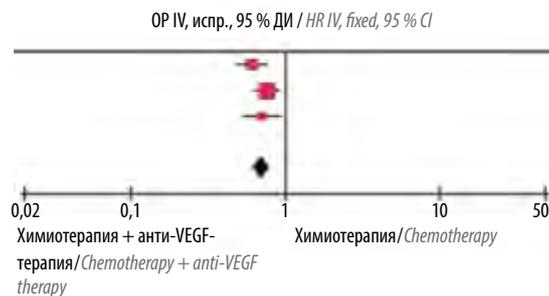
Результаты исследований применения антиангиогенных препаратов во 2-й линии терапии больных метастатическим раком толстой кишки, вошедших в метаанализ
Results of included clinical trials evaluating the efficacy of anti-angiogenic agents in the second-line treatment for metastatic colon cancer and

Исследование Study	Статус гена KRAS KRAS gene mutati- on status	n	Медиана ВВП, мес Median PFS, months		ОР (95 % ДИ) HR (95 % CI)	Медиана продолжительности жизни, мес Median life expectancy, months		ОР (95 % ДИ) HR (95 % CI)
			Плацебо Placebo	Антиангиоген- ный препарат Anti-angiogenic agent		Плацебо Placebo	Антиангиоген- ный препарат Anti-angiogenic agent	
ML18 147 [2]	wtKRAS	314	4,5	6,4	0,61 (0,49–0,77)	11,1	15,4	0,69 (0,53–0,90)
	mKRAS	297	4,1	5,5	0,7 (0,56–0,89)	10,0	10,4	0,92 (0,71–1,18)
RAISE [6]	wtKRAS	542	4,7	5,7	0,77 (0,65–0,92)	11,9	14,4	0,82 (0,67–1,00)
	mKRAS	530	4,3	5,6	0,84 (0,70–1,00)	11,3	12,7	0,89 (0,73–1,09)
VELOUR [4]	wtKRAS	281	4,3	7,1	0,71 (0,54–0,94)	11,6	14,9	0,74 (0,56–0,99)
	mKRAS	201	4,2	6,5	0,75 (0,53–1,04)	10,6	12,6	0,9 (0,65–1,25)

Примечание. ВВП — выживаемость без прогрессирования, ОР — отношение рисков, ДИ — доверительный интервал, wt — дикий тип гена, m — мутация в гене.
Note. PFS — progression-free survival, HR — hazard ratio, CI — confidence interval, wt — wild-type gene, m — mutated gene.

Исследование Study	Log OP Log HR	Стандартная ошибка Standard error	Вес, % Weight, %	OP IV, испр., 95 % ДИ HR IV, fixed, 95 % CI
ML18 147	-0,49429632	0,11530233	29,8	0,61 (0,49–0,76)
RAISE	-0,26136476	0,08862278	50,4	0,77 (0,65–0,92)
VELOUR	-0,34249031	0,1414058	19,8	0,71 (0,54–0,94)
Всего (95 % ДИ) Total (95 % CI)	—	—	100	0,71 (0,54–0,80)

Гетерогенность: $\text{Chi}^2 = 2,57$; $\text{df} = 2$ ($p = 0,28$); $I^2 = 22$ %
Heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 2,57$; $\text{df} = 2$ ($p = 0,28$); $I^2 = 22$ %
Тест на суммарный эффект: $Z = 5,51$ ($p < 0,00001$)
Test for overall effect: $Z = 5,51$ ($p < 0,00001$)



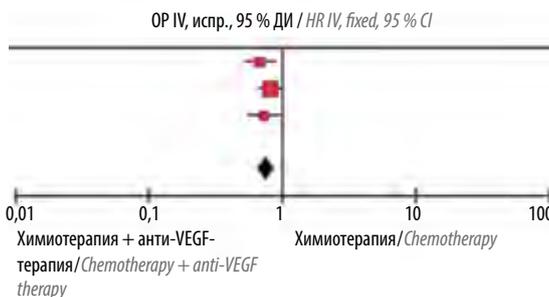
Примечание. OP – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал.
Note. HR – hazard ratio, CI – confidence interval.

Рис. 1. График «форест-плот» в отношении выживаемости без прогрессирования при диком типе гена KRAS

Fig. 1. Forest plot for progression-free survival of patients with KRAS wild-type tumors

Исследование Study	Log OP Log HR	Стандартная ошибка Standard error	Вес, % Weight, %	OP IV, испр., 95 % ДИ HR IV, fixed, 95 % CI
ML18 147	-0,37	0,135	27,6	0,69 (0,53–0,90)
RAISE	-0,2	0,102	48,4	0,82 (0,67–1,00)
VELOUR	-0,31	0,145	24,0	0,74 (0,56–0,98)
Всего (95 % ДИ) Total (95 % CI)	—	—	100	0,76 (0,66–0,88)

Гетерогенность: $\text{Chi}^2 = 1,06$; $\text{df} = 2$ ($p = 0,59$); $I^2 = 0$ %
Heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 1,06$; $\text{df} = 2$ ($p = 0,59$); $I^2 = 0$ %
Тест на суммарный эффект: $Z = 3,82$ ($p = 0,0001$)
Test for overall effect: $Z = 3,82$ ($p = 0,0001$)



Примечание. OP – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал.
Note. HR – hazard ratio, CI – confidence interval.

Рис. 2. График «форест-плот» в отношении общей выживаемости при диком типе гена KRAS

Fig. 2. Forest plot for overall survival of patients with KRAS wild-type tumors

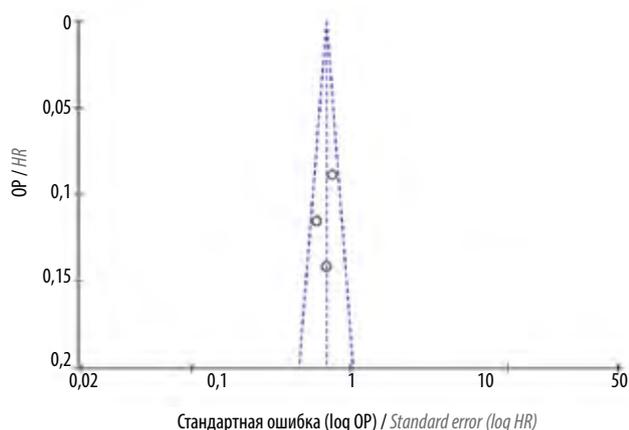


Рис. 3. Воронкообразный график однородности результатов исследований, включенных в метаанализ, для оценки выживаемости без прогрессирования при диком типе гена KRAS. OP – отношение рисков

Fig. 3. Funnel plot demonstrating between-study heterogeneity in progression-free survival of patients with KRAS wild-type tumors. HR – hazard ratio

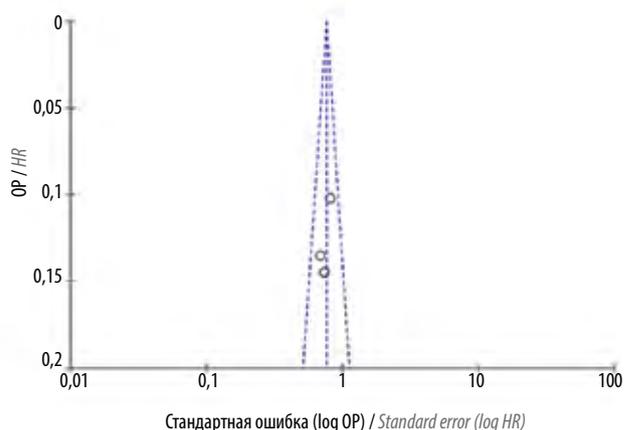
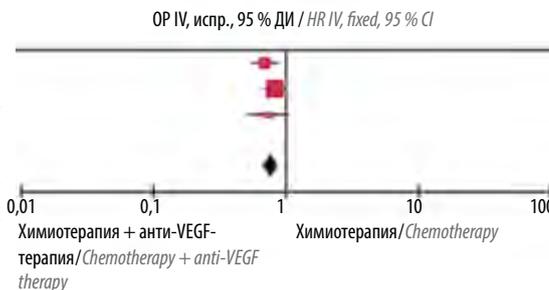


Рис. 4. Воронкообразный график однородности результатов исследований, включенных в метаанализ, для оценки общей выживаемости при диком типе гена KRAS. OP – отношение рисков

Fig. 4. Funnel plot demonstrating between-study heterogeneity in overall survival of patients with KRAS wild-type tumors. HR – hazard ratio

Исследование Study	Log OP Log HR	Стандартная ошибка Standard error	Вес, % Weight, %	ОР IV, испр., 95 % ДИ HR IV, fixed, 95 % CI
ML18 147	-0,35 667 494	0,11 818 487	31,7	0,70 (0,56–0,88)
RAISE	-0,17 435 339	0,09 098 851	53,4	0,84 (0,70–1,00)
VELOUR	-0,28 768 207	0,17 196 403	14,9	0,75 (0,54–1,05)
Всего (95 % ДИ) Total (95 % CI)	—	—	100	0,78 (0,68–0,89)

Гетерогенность: $\text{Chi}^2 = 1,55$; $\text{df} = 2$ ($p = 0,46$); $I^2 = 0$ %
Heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 1,55$; $\text{df} = 2$ ($p = 0,46$); $I^2 = 0$ %
Тест на суммарный эффект: $Z = 3,74$ ($p = 0,0002$)
Test for overall effect: $Z = 3,74$ ($p = 0,0002$)



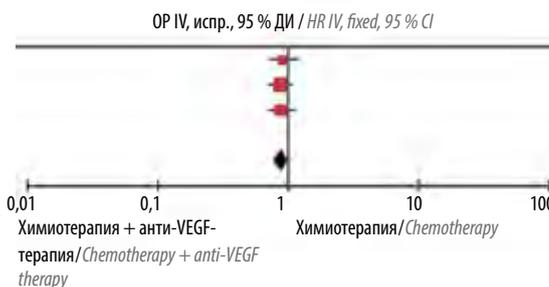
Примечание. ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал.
Note. HR – hazard ratio, CI – confidence interval.

Рис. 5. График «форест-плот» в отношении выживаемости без прогрессирования при мутации в гене KRAS

Fig. 5. Forest plot for progression-free survival of patients with KRAS-mutant tumors

Исследование Study	Log OP Log HR	Стандартная ошибка Standard error	Вес, % Weight, %	ОР IV, испр., 95 % ДИ HR IV, fixed, 95 % CI
ML18 147	-0,083	0,129	26,1	0,92 (0,71–1,19)
RAISE	-0,116	0,102	41,7	0,89 (0,73–1,09)
VELOUR	-0,105	0,116	32,2	0,90 (0,72–1,13)
Всего (95 % ДИ) Total (95 % CI)	—	—	100	0,90 (0,79–1,03)

Гетерогенность: $\text{Chi}^2 = 0,04$; $\text{df} = 2$ ($p = 0,98$); $I^2 = 0$ %
Heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 0,04$; $\text{df} = 2$ ($p = 0,98$); $I^2 = 0$ %
Тест на суммарный эффект: $Z = 1,58$ ($p = 0,11$)
Test for overall effect: $Z = 1,58$ ($p = 0,11$)



Примечание. ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал.
Note. HR – hazard ratio, CI – confidence interval.

Рис. 6. График «форест-плот» в отношении общей выживаемости при мутации в гене KRAS

Fig. 6. Forest plot for overall survival of patients with KRAS-mutant tumors

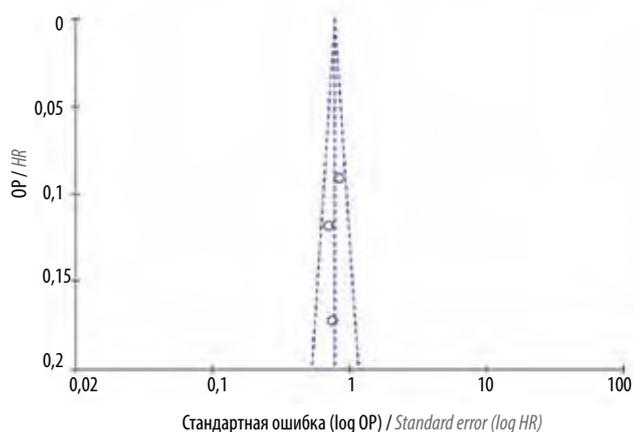


Рис. 7. Воронкообразный график однородности результатов исследований, включенных в метаанализ, для оценки выживаемости без прогрессирования при мутации в гене KRAS. ОР – отношение рисков

Fig. 7. Funnel plot demonstrating between-study heterogeneity in progression-free survival of patients with KRAS-mutant tumors. HR – hazard ratio

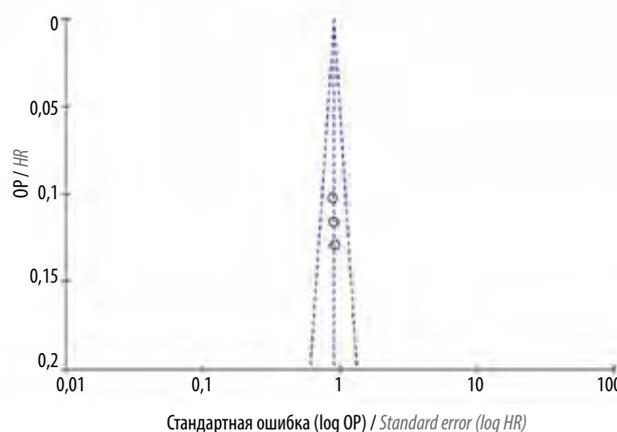


Рис. 8. Воронкообразный график однородности результатов исследований, включенных в метаанализ, для оценки общей выживаемости при мутации в гене KRAS. ОР – отношение рисков

Fig. 8. Funnel plot demonstrating between-study heterogeneity in overall survival of patients with KRAS-mutant tumors. HR – hazard ratio

Обсуждение

Нами показано, что применение антиангиогенных препаратов во 2-й линии лечения, после предшествующего назначения бевацизумаба, наиболее эффективно при диком типе гена *KRAS*. При мутации в гене *KRAS* не отмечено значимого улучшения ОВ. Эффективность добавления бевацизумаба к химиотерапии в 1-й линии доказана несколькими исследованиями, при этом рандомизированных исследований, посвященных данному вопросу (именно популяции больных с мутацией гена *KRAS*), не проводилось. Однако по данным анализа 2 исследований (с доступными данными по статусу гена *KRAS*), опубликованного в 2013 г., бевацизумаб эффективен в отношении ВБП в 1-й линии вне зависимости от мутационного статуса [7].

В метаанализе мы не учитывали данные еще 2 рандомизированных исследований III фазы, посвященных применению бевацизумаба во 2-й линии лечения, — ВЕВУР и Е3200. В последнем исследовании пациенты получали терапию по схеме FOLFOX или FOLFOX + бевацизумаб при прогрессировании на режимах с включением иринотекана и фторпиримидинов. Авторы работы получили значимое улучшение показателей ВБП (ОР 0,61; $p < 0,0001$) и ОВ (ОР 0,75; $p = 0,0011$) [8]. Однако до настоящего времени так и не представлены результаты исследования эффективности терапии в зависимости от мутационного статуса опухоли. Это обусловлено, вероятно, давностью исследования — результаты опубликованы в 2007 г.

Дизайн исследования ВЕВУР был схож с дизайном исследования ML18147: при прогрессировании в 1-й линии терапии на любом из режимов химиотерапии в сочетании с бевацизумабом пациентов рандомизировали либо на 2-ю линию просто альтернативной химиотерапии, либо на сочетание химиотерапии и продолжение введений бевацизумаба. Было рандомизировано 184 пациента. Авторы исследования также наблюдали повышение показателей ВБП (ОР 0,7; $p = 0,01$) и продолжительности жизни (ОР 0,77; 95 % ДИ 0,56–1,06) в группе сочетания химиотерапии с бевацизумабом. При подгрупповом анализе не подтвердилось предикторного значения мутационного статуса гена *KRAS*. Однако исследование было

досрочно завершено после получения результатов исследования ML18147, в связи с чем мы и не включали данную работу в метаанализ [9].

Полученные нами данные о меньшей эффективности продолжения антиангиогенной терапии во 2-й линии при мутации в гене *KRAS* находят подтверждение и в исследовании CORRECT, сравнивавшем применение регорафениба (ингибитора ряда киназ, в том числе VEGFR1-3) и плацебо у пациентов, рефрактерных к химиотерапии и бевацизумабу. В этом исследовании достоверное улучшение продолжительности жизни отмечалось в группе с диким типом гена *KRAS* (ОР 0,65; 95 % ДИ 0,48–0,98), но не с его мутацией (ОР 0,87; 95 % ДИ 0,67–1,12; $p_{\text{for interaction}} = 0,24$) [10].

Из критических моментов в нашей работе следует отметить, что если в исследованиях ML18147 и RAISE все пациенты получали предшествующее лечение бевацизумабом в 1-й линии, то в исследовании VELOUR только 30,4 % пациентов имели в анамнезе факт получения терапии бевацизумабом. Тем не менее мы решили включить данное исследование в метаанализ, так как оно показывает однородные с другими результаты. В настоящее время клиницисты ориентируются на мутационный статус не только гена *KRAS*, но и *NRAS* и *BRAF*. В связи с этим было бы интересно проанализировать эффективность антиангиогенных препаратов в зависимости от мутационного статуса панели всех генов. Однако только в исследовании VELOUR оценено предикторное значение статуса генов *RAS* и *BRAF*. Оказалось, что при мутации в последнем гене добавление афлиберцепта было даже эффективнее, чем при ее отсутствии [4]. Так как данные поданализы в каждом из включенных исследований были не запланированы, всегда сохраняется вероятность получения ошибки в результатах. Это говорит о необходимости проспективной валидации найденных закономерностей.

Заключение

Таким образом, можно сделать однозначный вывод о том, что продолжение антиангиогенного воздействия при прогрессировании РТК на данном типе препаратов в 1-й линии наиболее эффективно при отсутствии у пациента мутаций в гене *KRAS*.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bennouna J., Sastre J., Arnold D. et al. ML18147 Study Investigators. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(1):29–37. PMID: 23168366. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70477-1.
2. Kubicka S., Greil R., André T. et al. Bevacizumab plus chemotherapy continued beyond first progression in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with bevacizumab plus chemotherapy: ML18147 study *KRAS* subgroup findings. *Ann Oncol* 2013;24(9):2342–9. PMID: 23852309. DOI: 10.1093/annonc/mdt231.
3. Van Cutsem E., Tabernero J., Lakomy R. et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-

- based regimen. *J Clin Oncol* 2012;30:3499–506. PMID: 22949147. DOI: 10.1200/JCO.2012.42.8201.
4. Wirapati P., Pomella V., Vandenbosch B. et al. VELOUR trial biomarkers update: Impact of *RAS*, *BRAF*, and sidedness on aflibercept activity. *J Clin Oncol* 2017;35(Suppl 15):3538. DOI: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.3538.
5. Tabernero J.T., Yoshino T., Cohn A.L. et al. Ramucirumab versus placebo in combination with second line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015;16(5):499–508. PMID: 25877855. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70127-0.
6. Obermannová R., Van Cutsem E., Yoshino T. et al. Subgroup analysis in RAISE: a randomized, double-blind phase III study of irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil (FOLFIRI) plus ramucirumab or placebo in patients with metastatic colorectal carcinoma progression. *Ann Oncol* 2016;27(11):2082–90. PMID: 27573561. DOI: 10.1093/annonc/mdw402.
7. Hurwitz H.I., Tebbutt N.C., Kabbinavar F. et al. Efficacy and safety of bevacizumab in metastatic colorectal cancer: pooled analysis from seven randomized controlled trials. *Oncologist* 2013;18(9):1004–12. PMID: 23881988. DOI: 10.1634/theoncologist.2013-0107.
8. Giantonio B.J., Catalano P.J., Meropol N.J. et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 2007;25(12):1539–44. PMID: 17442997. DOI: 10.1200/JCO.2006.09.6305.
9. Masi G., Salvatore L., Boni L. et al. Continuation or reintroduction of bevacizumab beyond progression to first-line therapy in metastatic colorectal cancer: final results of the randomized BEBYP trial. *Ann Oncol* 2015;26(4):724–30. PMID: 25600568. DOI: 10.1093/annonc/mdv012.
10. Tabernero J., Lenz H.J., Siena S. et al. Analysis of circulating DNA and protein biomarkers to predict the clinical activity of regorafenib and assess prognosis in patients with metastatic colorectal cancer: a retrospective, exploratory analysis of the CORRECT trial. *Lancet Oncol* 2015;16(8):937–48. PMID: 26184520. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00138-2.

Вклад авторов

М.Ю. Федянин: разработка дизайна исследования, анализ данных, написание статьи;
А.А. Трякин, С.А. Тюляндин: научное редактирование.

Authors' contributions

M.Yu. Fedyanin: developing the research design, analysis of the obtained data, article writing;
A.A. Tryakin, S.A. Tjulandin: scientific editing.

ORCID авторов

М.Ю. Федянин: <https://orcid.org/0000-0001-5615-7806>
А.А. Трякин: <https://orcid.org/0000-0003-2245-214X>
С.А. Тюляндин: <https://orcid.org/0000-0001-9807-2229>

ORCID of authors

M.Yu. Fedyanin: <https://orcid.org/0000-0001-5615-7806>
A.A. Tryakin: <https://orcid.org/0000-0003-2245-214X>
S.A. Tjulandin: <https://orcid.org/0000-0001-9807-2229>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 27.04.2018. **Принята к публикации:** 31.05.2018.

Article received: 27.04.2018. **Accepted for publication:** 31.05.2018.

Экстренные резекционные вмешательства у больных осложненным раком правой и левой половины ободочной кишки: отдаленные результаты

С. Н. Щаева

ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России;
Россия, 214019 Смоленск, ул. Крупской, 28

Контакты: Светлана Николаевна Щаева shaeva30@mail.ru

Цель исследования — оценить показатели 5-летней общей и безрецидивной выживаемости у больных осложненным раком правой и левой половины ободочной кишки, перенесших экстренные резекционные вмешательства.

Материалы и методы. Материалом для исследования послужили данные о 501 пациенте с urgentными осложнениями рака правой и левой половины ободочной кишки, перенесшем экстренные резекционные вмешательства; данные были взяты из созданной электронной базы данных (регистра), включающей сведения о больных с urgentными осложнениями колоректального рака, получавших лечение в общехирургических и специализированных стационарах г. Смоленска в период с 2001 по 2013 г. (13 лет). Исследовались 5-летняя общая и безрецидивная выживаемость.

Результаты. Всего было выполнено 501 резекционное вмешательство. Статистически значимые различия выявлены по резекционному статусу: статус R1 наблюдался чаще при экстренных резекционных вмешательствах у больных с правосторонней локализацией рака ободочной кишки по сравнению с левосторонней — 20,8 % против 6,9 % соответственно, $p = 0,0002$. Среднее число исследованных лимфатических узлов при правосторонней локализации составило $4,6 \pm 2,0$; при левосторонней — $5,3 \pm 3,0$ ($p = 0,18$). Различий между группами по числу больных, получивших адъювантное лечение, не наблюдалось ($p = 0,11$). В сравнимых группах для больных осложненным раком ободочной кишки со II, IIIA, IIIC стадиями заболевания статистически значимые различия выявлены по общей выживаемости ($p = 0,007$, $p = 0,0002$, $p = 0,0001$ соответственно) и безрецидивной выживаемости ($p = 0,005$, $p = 0,0003$, $p = 0,0002$ соответственно) в связи более высокими показателями при левосторонней локализации опухоли.

Заключение. Значимое различие отдаленных результатов лечения осложненного рака правой и левой половины ободочной кишки связано с тем, что большая часть экстренных резекционных вмешательств при правосторонней локализации были одноэтапными и выполнялись в общехирургических стационарах, а не специализированных. При левосторонней локализации опухоли больше выполнено операций с удалением опухоли на 2-м этапе (32 % наблюдений) по сравнению с правосторонней локализацией (13 %). Лечение больных осложненным раком ободочной кишки должно быть последовательным, этапным и патогенетически обоснованным.

Ключевые слова: экстренные резекционные вмешательства, осложненный рак правой и левой половины ободочной кишки

Для цитирования: Щаева С. Н. Экстренные резекционные вмешательства у больных осложненным раком правой и левой половины ободочной кишки: отдаленные результаты. Онкологическая колопроктология 2018;8(2):46–54.

DOI: 10.17650/2220-3478-2018-8-2-46-54

Emergency resections in patients with complicated right- and left-sided colon cancer: long-term outcomes

S. N. Schaeva

Smolensk State Medical University, Ministry of Health of Russia; 28 Krupskoy St., Smolensk 214019, Russia

Objective: to evaluate five-year overall and relapse-free survival in patients with complicated right- and left-sided colon cancer that underwent emergency resection.

Materials and methods. The study included 501 patients with urgent complications of right- and left-sided colon cancer that underwent emergency resection. The data was obtained from an electronic register containing the information on patients with urgent complications of colorectal cancer treated in general and specialized surgical hospitals in Smolensk between 2001 and 2013 (13 years). We assessed five-year overall and relapse-free survival in these patients.

Results. A total of 501 resections were performed during the study period. We observed significant differences in resection statuses of patients after emergency resection: the R1 resection status was more frequent in individuals with right-sided colon cancer compared to those with left-sided colon cancer (20.8 % vs. 6.9 %, $p = 0.0002$). Mean number of lymph nodes examined was 4.6 ± 2.0 in patients with right-sided cancer and 5.3 ± 3.0 in patients with left-sided cancer ($p = 0.18$). There were no differences in the number of patients receiving adjuvant treatment between the groups ($p = 0.11$). Patients with left-sided stage II/IIIA/IIIC complicated colon cancer demonstrated better overall and relapse-free survival than those with right-sided tumors of the same stages (overall survival: $p = 0.007$, $p = 0.0002$, $p = 0.0001$ for stages II, IIIA, IIIC respectively; relapse-free survival: $p = 0.005$, $p = 0.0003$, $p = 0.0002$ for stages II, IIIA, IIIC respectively).

Conclusion. The observed differences in the outcomes of treatment for right- and left-sided complicated colon cancer can be explained by the fact that the majority of emergency resections for right-sided tumors were one-stage and were performed in general surgery hospitals. Patients with left-sided cancer underwent tumor removal on the second stage more often than those with right-sided cancer (32 % vs. 13 %). Treatment of patients with complicated colon cancer should be consistent, stepwise, and pathogenetically reasonable.

Key words: emergency resection, complicated right- and left-sided colon cancer

For citation: Schaeva S.N. Emergency resections in patients with complicated right- and left-sided colon cancer: long-term outcomes. *Onkologicheskaya Koloproktologiya = Colorectal Oncology* 2018;8(2):46–54.

Колоректальный рак (КРР) является 3-м в структуре смертности среди всех онкологических заболеваний, его удельный вес среди оперативных вмешательств по поводу онкологической патологии наибольший и составляет 72 % [1, 2]. Для КРР характерны неуклонное нарастание показателей заболеваемости, высокие показатели поздней диагностики и увеличение числа осложненных форм, нуждающихся в экстренной хирургической помощи. Запущенные формы КРР, протекающие бессимптомно, приводят к тому, что у части больных заболевание может проявиться впервые в виде осложнений, требующих экстренного хирургического вмешательства. Больные с urgentными осложнениями КРР составляют более 60 % среди всех больных с опухолями этой локализации [3]. Неотложные состояния при осложненном КРР развиваются из-за обтурационной опухолевой непроходимости, перфорации опухоли, перифокального воспаления, кровотечения и связаны с 15–20 % летальностью и 40–50 % послеоперационных осложнений, что значительно выше, чем в плановой хирургии КРР [3–5].

Каждая из 4 клинических ситуаций нуждается в точной оценке и стандартизированном подходе. Оказание экстренной хирургической помощи пациентам с осложненным КРР при возникновении угрожающего жизни осложнения должно соответствовать вероятности излечения или достижения относительно длительной ремиссии, иначе неадекватность проведения подобных мероприятий может лишь продлить мучительную жизнь больного.

Большинство больных осложненным КРР, подлежащих госпитализации по экстренным показаниям, попадают в стационары общехирургического профиля, где, к сожалению, отсутствует единый онкологический подход к лечению осложненного КРР. Оказание экстренной хирургической помощи с учетом онкологического радикализма является основным ресурсом для улучшения результатов лечения больных с осложненными формами КРР.

Четкое определение последовательности и объема хирургического лечения больных с urgentными осложнениями КРР обусловлено требованиями современной клинической онкологии и, несомненно, является основой успеха.

Условная граница между проксимальным (правым) и дистальным (левым) отделами толстой кишки про-

ходит по уровню средней ободочной артерии. Существенно, что проксимальные и дистальные отделы толстой кишки демонстрируют значимые различия в отношении эмбрионального происхождения, морфологических и биохимических характеристик, а также паттерна экспрессии генов. Таким образом, проксимальные и дистальные злокачественные опухоли толстой кишки заметно отличаются друг от друга [6]. Отдаленные результаты лечения – показатели 5-летней выживаемости – в определенной степени исследованы в плановой хирургии правой и левой половины ободочной кишки (ОК). Несмотря на большое число проведенных исследований, посвященных лечебной тактике при осложненном КРР, в настоящее время отсутствуют убедительные данные по отдаленным результатам лечения осложненного рака правой и левой половины ОК.

Цель исследования – оценить показатели 5-летней общей (ОВ) и безрецидивной выживаемости (БРВ) у больных осложненным раком правой и левой половины ОК, перенесших экстренные резекционные вмешательства.

Материалы и методы

Неотложная диагностика выполнялась в минимальном объеме: обзорная рентгенография органов брюшной полости, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, пальцевое исследование прямой кишки, общеклинические исследования, фиброколоноскопия. Для стадирования онкологического процесса использовалась классификация злокачественных опухолей TNM (UICC – Международный противораковый союз) 7-го издания (2009). Для обозначения локализации использовался топографический диагноз МКБ-10. Послеоперационная летальность оценивалась как летальный исход от любой причины, произошедший в течение 30 сут после оперативного вмешательства. При патоморфологическом исследовании оценивался резекционный статус – R0/R1: R0 – отсутствие опухолевого роста по границам резекции; R1 – микроскопически определяемый опухолевый рост по границам резекции.

Материалом для исследования послужили данные о пациентах с urgentными осложнениями рака правой и левой половины ОК, перенесших экстренные резекционные вмешательства (рис. 1); данные были взяты

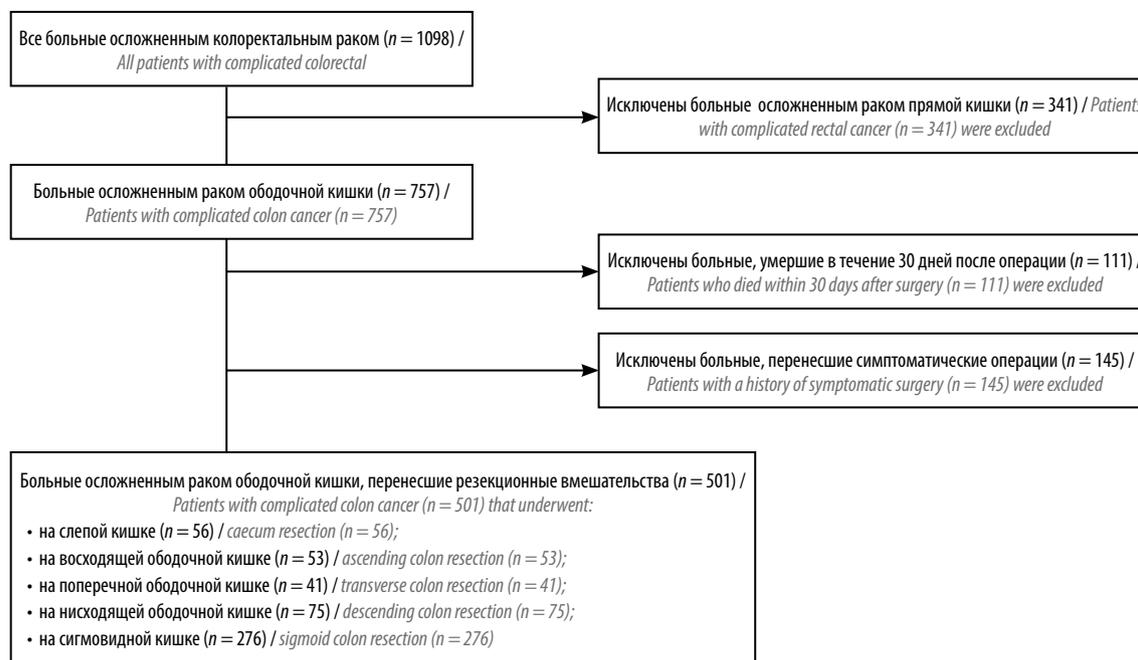


Рис. 1. Схема включения больных осложненным раком правой и левой половины ободочной кишки в исследование в период с 2001 по 2013 г.
Fig. 1. Scheme demonstrating recruitment of patients with complicated right and left-sided colon cancer between 2001 and 2013

из созданной электронной базы данных (регистра), включающей сведения о больных с urgentными осложнениями КРР, получавших лечение в общехирургических и специализированных стационарах г. Смоленска в период с 2001 по 2013 г. (13 лет).

Расположение опухоли в слепой, восходящей и поперечной ОК рассматривалось как правосторонняя локализация, в нисходящей и сигмовидной — как левосторонняя локализация.

Для правильного сопоставления результатов, полученных в различных по специализации стационарах, все выполненные оперативные вмешательства были разделены на одноэтапные (ОЭ), многоэтапные с удалением опухоли на 1-м этапе (МЭУОПЭ) и многоэтапные с удалением опухоли на 2-м этапе (МЭУОВЭ). Отдаленные результаты лечения больных осложненным КРР мониторированы при повторных госпитализациях в эти же стационары, по данным архива онкологического диспансера, канцер-регистра, сведениям из онкологического диспансера о контрольном обследовании. За исходное событие в анализе принимали дату операции. Диапазон наблюдения больных составил от 0 до 60 мес. Завершение исследования для каждого пациента подтверждалось датой последнего осмотра (для достигших 5-летнего рубежа) или датой летального исхода. В анализе полученных результатов ключевую роль играли патогистологические и статистические методы.

Для выполнения статистического анализа использовали средства программного обеспечения Statistica 10, SPSS 20 и Excel (Microsoft Office 2010). Для проверки значимости связи между 2 качественными переменными

мы применяли критерий χ^2 Пирсона и максимум правдоподобия χ^2 (M-L χ^2). Выявление различий между непрерывными и категориальными переменными в 3 группах выполнено с использованием однофакторного дисперсионного анализа ANOVA и критерия Краскел—Уоллеса. Во всех случаях применяли двусторонние критерии, проверку используемых для обработки данных статистических гипотез проводили на уровне значимости $p \leq 0,05$. БРВ и ОВ анализировали методом Каплана—Мейера. Для оценки точности частоты выживания рассчитывали 95 % доверительный интервал (ДИ) и отношение рисков (ОР). Для оценки взаимосвязи между предикторными переменными и выживаемостью использовали регрессионный анализ Кокса. Факторы прогноза, показавшие статистическую значимость при однофакторном анализе, в последующем проанализированы в многофакторном регрессионном анализе Кокса с пошаговым включением каждого фактора. Уровень статистической значимости (p) для включения в многофакторный анализ $\leq 0,05$. ОВ и БРВ в анализируемые периоды рассчитывали с поправкой на возраст, пол, локализацию и стадию опухоли, виды хирургических вмешательств. Введение параметров во множественную регрессионную модель осуществляли последовательно.

Результаты

Из 1098 больных осложненным КРР в электронном регистре 501 соответствовал критериям включения в исследование (см. рис. 1). Основные характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Таблица 1. Характеристики пациентов с осложненным колоректальным раком

Table 1. Characteristics of patients with complicated colorectal cancer

Показатель Parameter	Значение в когорте Value in the cohort	Локализация опухоли Tumor location		P
		правая половина ободочной кишки right colon	левая половина ободочной кишки left colon	
Пол, n (%): Gender, n (%): женский female мужской male	205 (40,9) 296 (59,1)	70 (45,5) 84 (54,5)	135 (38,9) 212 (61,1)	0,17
Возраст, лет: Age, years: средний mean 95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	65 64,4–65,7	64,4 63,3–65,5	65,3 64,5–66,2	0,41
Специализация стационара, n (%): Hospital specialization, n (%): общехирургический general surgery колопроктологический coloproctology онкологический oncology	268 (53,5) 192 (38,3) 41 (8,2)	80 (52,0) 67 (43,5) 7 (4,5)	188 (54,2) 125 (36,0) 34 (9,8)	0,07
Ургентные осложнения, n (%): Urgent complications, n (%): острая кишечная непроходимость acute intestinal obstruction кровотечение bleeding перфорация perforation перифокальное воспаление perifocal inflammation сочетанные осложнения multiple complications	345 (68,9) 123 (24,6) 18 (3,6) 10 (2,0) 5 (1,0)	92 (59,7) 48 (31,2) 8 (5,2) 3 (2,0) 3 (2,0)	253 (72,9) 75 (21,6) 10 (2,9) 7 (2,0) 2 (0,6)	0,04
Характер выполненных хирургических вмешательств, n (%): Type of surgery, n (%): одноэтапные оперативные вмешательства one-stage surgery многоэтапные с удалением опухоли на 1-м этапе multistage surgery with tumor removal on the first stage многоэтапные с удалением опухоли на 2-м этапе multistage surgery with tumor removal on the second stage	170 (33,9) 200 (39,9) 131 (26,2)	62 (40,3) 72 (46,7) 20 (13,0)	108 (31,1) 128 (36,9) 111 (32)	p < 0,0001

При анализе характеристик больных распределение в группах по полу, возрасту, специализации стационара было сопоставимым. Средний возраст больных в когорте составил 65 лет (95 % ДИ 64,4–65,7).

Из осложнений КРР наиболее часто наблюдалась острая кишечная непроходимость – у 345 (68,9 %) больных, затем по распространенности следовало кровотечение из опухоли – у 123 (24,5 %) пациентов, перфорация опухоли зафиксирована у 18 (3,6 %) больных, перифокальное воспаление – у 10 (2 %), сочетанные осложнения – у 5 (1 %). В сравниваемых группах в зависимости от локализации наблюдались статистически значимые различия при попарном сравнении по частоте встречаемости ургентных осложнений.

Обтурационная кишечная непроходимость опухолевого генеза, кровотечение из опухоли, перфорация опухоли, перифокальное воспаление чаще наблюдались при левосторонней локализации рака, тогда как сочетанные осложнения – при правосторонней локализации (p = 0,036).

Выполнено 501 резекционное вмешательство: 170 ОЭ, 200 МЭУОПЭ, 131 МЭУОВЭ. По характеру проведенных хирургических вмешательств при попарном сравнении отмечены статистически значимые различия между группами. При правосторонней локализации осложненного рака ОК преимущественно были выполнены ОЭ и МЭУОПЭ вмешательств (40,3 и 46,7 % наблюдений соответственно), при

Таблица 2. Послеоперационные патоморфологические характеристики

Table 2. Postoperative pathomorphological characteristics

Показатель Parameter	Значение в когорте Value in the cohort	Локализация опухоли Tumor location		p
		правая половина ободоч- ной кишки right colon	левая половина ободочной кишки left colon	
Стадия pTNM, n (%): pTNM stage, n (%):				
IIВ	146 (29,1)	33 (21,4)	113 (32,7)	0,0004
IIIВ	161 (32,2)	57 (37,0)	104 (29,9)	
IIIС	186 (37,1)	57 (37,0)	129 (37,1)	
IV	8 (1,6)	7 (4,6)	1 (0,3)	
Среднее число исследованных лимфатических узлов Mean number of lymph nodes examined	5,1 ± 3,0	4,6 ± 2,0	5,3 ± 3,0	0,18
Резекционный статус, n (%): Resection status, n (%):				
R0	445 (88,8)	122 (79,2)	323 (93,1)	p < 0,0001
R1	56 (11,2)	32 (20,8)	24 (6,9)	
Гистологический тип опухоли, n (%): Histological type of the tumor, n (%):				
аденокарцинома G1 G1 adenocarcinoma	87 (17,3)	22 (14,3)	65 (18,7)	0,023
аденокарцинома G2 G2 adenocarcinoma	335 (66,9)	98 (63,6)	237 (68,3)	
аденокарцинома G3 G3 adenocarcinoma	31 (6,2)	14 (9,1)	17 (4,9)	
слизистая аденокарцинома mucinous adenocarcinoma	43 (8,6)	16 (10,4)	27 (7,8)	
недифференцированная undifferentiated	5 (1,0)	4 (2,6)	1 (0,3)	
Опухолевый рост по длине кишки (см), n (%): Tumor growth along the length of the intestine (cm), n (%):				
<4	121 (24,1)	28 (18,2)	93 (26,8)	0,02
4–7	352 (70,3)	112 (72,7)	240 (69,2)	
>7	28 (5,6)	14 (9,1)	14 (4,0)	
Адьювантная химиотерапия, n (%) Adjuvant chemotherapy, n (%)	345 (69,0)	103 (66,9)	242 (69,7)	0,11

левосторонней локализации доля ОЭ вмешательств составила 31,1 %, МЭУОПЭ – 36,9 %, МЭУОВЭ – 32 %.

При анализе патоморфологических характеристик (табл. 2) статистически значимые различия между группами наблюдались по таким туморассоциированным факторам, как стадия заболевания, гистологический тип опухоли и опухолевый рост по длине кишки. Статистически значимые различия выявлены и по резекционному статусу: при попарном сравнении между группами по R1 ($p = 0,0002$) и по R0 ($p = 0,0001$). Наблюдалось преобладание опухолевого роста по границам резекции при экстренных резекционных вмешательствах у больных с правосторонней локализацией рака ОК по сравнению с левосторонней (20,8 % против 6,9 % соответственно). По гистологическому типу опухоли и опухолевому росту по длине кишки также выявлены статистически значимые различия и при попарном сравнении. Так, опухолевый рост по длине кишки 4–7 см достоверно чаще наблюдался при лево-

сторонней локализации по сравнению с правосторонней ($p = 0,0001$).

По числу исследованных лимфатических узлов статистически значимых различий между группами не выявлено ($p = 0,18$), хотя при левосторонней локализации рака среднее число исследованных лимфатических узлов было несколько больше – $5,3 \pm 3,0$ по сравнению с $4,6 \pm 2,0$ при правосторонней локализации. Различий между группами по числу больных, получивших адьювантное лечение, не наблюдалось ($p = 0,11$).

В сравниваемых группах (в зависимости от локализации опухоли) для больных с осложненным раком ОК со II, IIIВ, IIIС стадиями заболевания статистически значимые различия выявлены по БРВ и ОВ (рис. 2–4). Данные по выживаемости пациентов с IV стадией заболевания не проанализированы вследствие малочисленности больных, перенесших резекционные вмешательства в случае осложненного рака ОК при IV стадии, в данном исследовании.

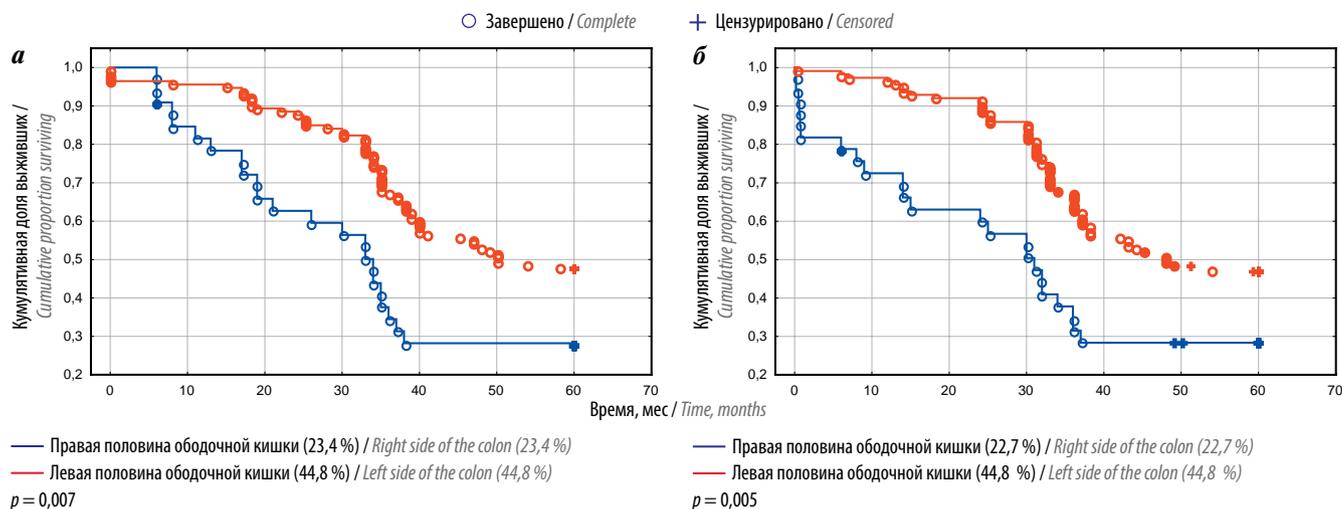


Рис. 2. Пятилетняя общая (а) и безрецидивная (б) выживаемость больных после экстренных резекционных вмешательств при II стадии осложненного колоректального рака

Fig. 2. Five-year overall (a) and relapse-free (b) survival of patients with stage II complicated colorectal cancer after emergency resection

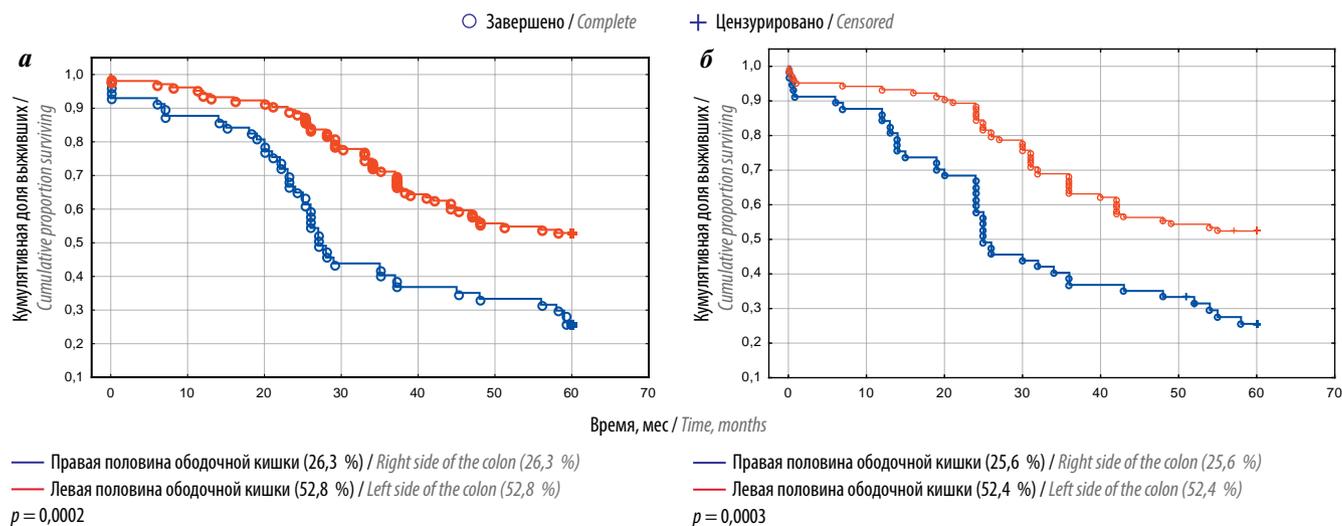


Рис. 3. Пятилетняя общая (а) и безрецидивная (б) выживаемость больных после экстренных резекционных вмешательств при III стадии осложненного колоректального рака

Fig. 3. Five-year overall (a) and relapse-free (b) survival of patients with stage III complicated colorectal cancer after emergency resection

Для больных, перенесших экстренные хирургические вмешательства по поводу осложненного рака ОК, показатели 5-летней ОВ и БРВ оказались значимо больше при левосторонней локализации опухоли при II стадии заболевания по сравнению с правосторонней (*log-rank*-критерий, $p = 0,007$) (см. рис. 2). Пятилетняя ОВ при осложненном раке правой половины ОК составила 23,4 %, левой половины – 44,8 %. Пятилетняя БРВ при осложненном раке правой половины ОК составила 22,7 %, левой половины – 44,8 %. Медиана ОВ при осложненном раке ободочной кишки II стадии в случае правосторонней локализации составила 33,1 мес, в случае левосторонней локализации – 50 мес; медиана БРВ при правосторонней локализации – 30,1 мес, при левосторонней локализации – 48 мес.

При IIIВ стадии заболевания показатели 5-летней ОВ и БРВ были значимо больше при левосторонней локализации опухоли по сравнению с правосторонней (*log-rank*-критерий, $p = 0,0002$) (см. рис. 3). Пятилетняя ОВ при осложненном раке правой половины ОК составила 26,3 %, левой половины – 52,8 %. Пятилетняя БРВ при осложненном раке правой половины ОК составила 25,6 %, левой половины – 52,4 %. Медиана ОВ при осложненном раке ОК IIIВ стадии в случае правосторонней локализации составила 27,5 мес, в случае левосторонней локализации – 57 мес; медиана БРВ при правосторонней локализации – 25,5 мес, при левосторонней локализации – 54 мес.

В случае IIIС стадии показатели 5-летней ОВ и БРВ были значимо больше при левосторонней локализации

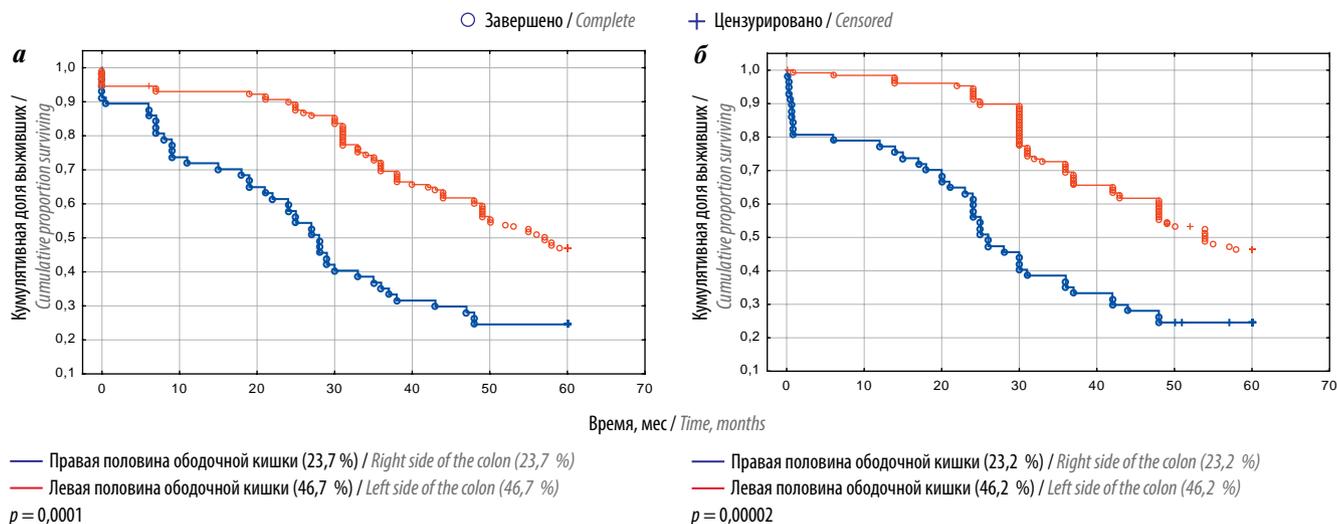


Рис. 4. Пятилетняя общая (а) и безрецидивная (б) выживаемость больных после экстренных резекционных вмешательств при IIIc стадии осложненного колоректального рака

Fig. 4. Five-year overall (a) and relapse-free (b) survival of patients with stage IIIc complicated colorectal cancer after emergency resection

опухоли по сравнению с правосторонней (*log-rank*-критерий, $p = 0,0001$) (см. рис. 4). Пятилетняя ОВ при осложненном раке правой половины ОК составила 23,7 %, левой половины – 46,7 %. Пятилетняя БРВ при осложненном раке правой половины ОК составила 23,2 %, левой половины – 46,2 %. Медиана ОВ при осложненном раке ОК IIIc стадии в случае правосторонней локализации составила 27 мес, в случае левосторонней локализации – 49 мес; медиана БРВ при правосторонней локализации – 25 мес, при левосторонней локализации – 47 мес.

Однофакторный анализ и последующий многофакторный регрессионный анализ Кокса показали, что основными факторами, влияющими на ОВ и БРВ при осложненном раке ОК, явились специализация стационара (ОР 1,35; 95 % ДИ 1,18–1,55; $p < 0,001$ и ОР 1,37; 95 % ДИ 1,19–1,57; $p < 0,001$ соответственно) и тип выполненного оперативного вмешательства (ОР 1,13; 95 % ДИ 1,05–1,22; $p = 0,001$ и ОР 1,14; 95 % ДИ 1,06–1,23; $p < 0,001$ соответственно). В специализированных стационарах (онкологическом, колопроктологическом) при осложненном раке ОК выполняли преимущественно МЭУОВЭ и МЭУОПЭ вмешательства, тогда как ОЭ операции в большинстве наблюдений были выполнены в общехирургическом стационаре. В данном исследовании ОЭ операции на правой половине ОК были выполнены в общехирургическом стационаре, а так как они преобладали при этой локализации рака, это оказало влияние на показатели 5-летней выживаемости, которые были статистически значимо меньшими по сравнению с левосторонней локализацией опухоли.

Обсуждение

Доказано, что качественная хирургия позволяет значительно эффективнее влиять на результаты лече-

ния рака ОК, нежели адъювантная химиотерапия [7].

Из результатов настоящего исследования, в котором были проанализированы экстренные резекционные вмешательства, выполненные у больных осложненным раком ОК, следует, что показатели 5-летней ОВ и БРВ при правосторонней локализации осложненного рака ОК II, IIIв и IIIв стадий были статистически значимо хуже по сравнению с левосторонним раком ОК. Столь значимое различие связано во многом с тем обстоятельством, что большая часть экстренных резекционных вмешательств при правосторонней локализации рака были ОЭ и выполнялись в общехирургических стационарах, а не специализированных, и не всегда соответствовали критериям онкологического радикализма, о чем свидетельствуют среднее число исследованных лимфатических узлов ($4,6 \pm 2,0$) и доля R1-резекций (20,8 %). При левосторонней локализации опухоли выполнено больше операций с удалением опухоли на 2-м этапе по сравнению с правосторонней локализацией: 32 % наблюдений против 13 %. Исходя из результатов проведенного исследования, различие в показателях 5-летней ОВ и БРВ при II и IIIв стадиях осложненного рака ОК правосторонней и левосторонней локализации несущественно и может быть связано с тем, что большинство пациентов с IIIв стадией заболевания получили адъювантную химиотерапию.

Известны исследования, по результатам которых в экстренных ситуациях можно выполнять онкологически адекватные оперативные вмешательства с более высокими показателями выживаемости при условии проведения их в специализированных клиниках [8, 9]. Низкие показатели 5-летней выживаемости, приведенные в настоящем исследовании, связаны с экстренными хирургическими вмешательствами, выполненными

на высоте ургентного осложнения не всегда в адекватном объеме, зависящем от типа выбранного оперативного вмешательства и степени выполнения онкологического радикализма. Полученные данные 5-летней выживаемости коррелируют с данными других авторов, изучавших отдаленные результаты хирургического лечения осложненного КРР, которые составляют 10,0–39,6 % [5, 10–14]. В ходе исследования обнаружилось, что в источниках литературы не представлены в полном объеме данные по отдаленным результатам экстренной хирургии рака ОК.

В большинстве проведенных исследований и систематических обзоров было продемонстрировано, что показатели 5-летней выживаемости в плановой хирургии рака ОК были несколько лучше при левосторонней локализации опухоли по сравнению с правосторонней [15–20]. Так, в исследовании К. Moritani и соавт. [15] показано, что расположение опухоли в ОК влияло на показатели БРВ, особенно при I стадии заболевания; выявлены статистически значимые различия в показателях 5-летней БРВ ($p = 0,034$), они были лучше при левосторонней локализации рака. В случае II и III стадий различия не были статистически значимыми ($p = 0,231$). По данным систематического обзора, проведенного I.O. Hansen и соавт. [17], больные с правосторонним раком ОК имели худшие показатели 5-летней ОБ по сравнению с левосторонним, причем пациенты с правосторонней локализацией опухоли имели худший прогноз при I и III стадиях заболевания, но при II стадии прогноз был лучше при правосторонней локализации рака. В большинстве исследований данное обстоятельство связано с тем, что правосторонний рак ОК имеет более поздние стадии по сравнению с левосторонним [21–23], так, по данным D.R. Lim и соавт. [16], III стадия наблюдалась чаще при правостороннем раке ОК по сравнению с левосторонним, хотя различия не были статистически значимыми. Кроме того, имеются данные о том, что правосторонний рак ОК имеет более низкую

дифференцировку по сравнению с левосторонним, чаще встречается у пациентов более старшего возраста и при правых локализациях рака ОК чаще поражаются апикальные лимфатические узлы [16, 21, 24], что оказывает непосредственное влияние на прогноз заболевания.

В проведенном исследовании у всех больных был диагностирован осложненный рак ОК, у пациентов как с правосторонней, так и с левосторонней локализацией опухоли изначально имелись поздние стадии заболевания, доля больных со II стадией составила 29,1 %, больных с I стадией не было. Статистически значимых различий по возрасту между группами не отмечено. Статистически значимые различия имелись между группами по дифференцировке опухоли, причем в группе с левосторонней локализацией рака отмечено несколько большее число больных с опухолями низкой дифференцировки. Различие в показателях выживаемости в данной ситуации связано с тем, что большинство операций были выполнены не в специализированных стационарах.

Заключение

Ситуация, когда больных осложненным КРР оперируют в любой многопрофильной больнице, приводит к большому числу рецидивов и низкой 5-летней выживаемости. Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что даже если 1-й этап лечения проведен в общехирургическом стационаре, на 2-м этапе пациента целесообразно направлять в специализированный стационар для проведения радикальной операции с соблюдением принципов онкологического радикализма.

Тяжесть состояния больных осложненным КРР определяет, что их лечение должно быть последовательным, этапным, патогенетически обоснованным и проводиться в условиях специализированного стационара, что позволит повысить уровень 5-летней ОБ и БРВ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Барсуков Ю.А., Ткачев С.И., Кузьмичев Д.В. и др. Комбинированное лечение больных операбельным раком прямой кишки дистальной локализации. Онкологическая колопроктология 2012;(3):28–37. DOI: 10.17650/2220-3478-2012-0-3-28-37. [Barsukov Yu.A., Tkachev S.I., Kuzmichev D.V. et al. Combination therapy for operable distal rectal cancer. *Onkologicheskaya koloproktologiya = Colorectal Oncology* 2012;(3):28–37. (In Russ.)].
2. Злокачественные новообразования в России в 2016 г. (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. 236 с. [Malignant tumors in Russia in 2016(morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMIRTS” Minzdrava Rossii, 2017. 236 p. (In Russ.)].
3. Багненко С.Ф., Беляев А.М., Васильев С.В., Захаренко А.А. Острая кишечная непроходимость опухолевой этиологии (о проекте Национальных клинических рекомендаций). Вестник хирургии им. И.И. Грекова 2015;174(3):76–80. [Bagnenko S.F., Belyaev A.M., Vasilyev S.V., Zakharenko A.A. Acute tumor-associated intestinal obstruction(draft of the National Clinical Guidelines). *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova = I.I. Grekov Journal of Surgery* 2015;174(3):76–80. (In Russ.)].
4. Шельгин Ю.А. Колопроктология. Клинические рекомендации. Под ред. Ю.А. Шельгина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. С. 491–517. Shelygin Yu.A. *Coloproctology. Clinical guidelines*. Ed. by Yu.A. Shelygin. Moscow: GEOTAR-Media, 2015. Pp. 491–517. (In Russ.)].

5. Ascanelli S., Navarra G., Tonini G., Feo C. Early and late outcome after surgery for colorectal cancer: elective versus emergency surgery. *Tumori* 2003;89(1):36–41. PMID: 12729359.
6. Имянитов Е. Н. Клинико-молекулярные аспекты колоректального рака: этиопатогенез, профилактика, индивидуализация лечения. *Практическая онкология* 2005;6(2):65–70. [Imyanitov E.N. Clinical and molecular aspects of colorectal cancer: etiopathogenesis, prevention, and individualization of treatment. *Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology* 2005;6(2):65–70. (In Russ.)].
7. Черниковский И.Л., Саванович Н.В., Смирнов А.А. и др. Топографическая анатомия и онкологическая хирургия ободочной кишки: новое или хорошо забытое старое? *Онкологическая колопроктология* 2017;7(3):49–55. DOI: 10.17650/2220-3478-2017-7-3-49-55. [Chernikovskiy I.L., Savanovich N.V., Smirnov A.A. et al. Topographical anatomy and oncologic colon surgery: new or well forgotten old? *Onkologicheskaya koloproktologiya = Colorectal Oncology* 2017;7(3):49–55. (In Russ.)].
8. Teixeira F., Akaishi E. H., Ushinohama A. Z. et al. Can we respect the principles of oncologic resection in an emergency surgery to treat colon cancer? *World J Emerg Surg* 2015;10(1):1186–91. PMID: 26191078. DOI: 10.1186/1749-7922-10-5.
9. Weixler B., Warschow R., Ramser M. et al. Urgent surgery after emergency presentation for colorectal cancer has no impact on overall and disease-free survival: a propensity score analysis. *BMC Cancer* 2016;16:208–19. PMID: 26968526. DOI: 10.1186/s12885-016-2239-8.
10. Ansaloni L., Andersson R.E., Bazzoli F. et al. Guidelinenes in the management of obstructing cancer of the left colon: consensus conference of the world society of emergency surgery (WSES) and peritoneum and surgery (PnS) society. *World J Emerg Surg* 2010;5:29–39. PMID: 21189148. DOI: 10.1186/1749-7922-5-29.
11. Biondo S., Marti-Rague J., Kreisler E. et al. A prospective study of outcomes of emergency and elective surgeries for complicated colonic cancer. *Am J Surg* 2005;189(4):377–83. PMID: 15820446.
12. Khan MA., Hakeem AR, Scott N. et al. Significance of R1 resection margin in colon cancer resection in the modern era. *Colorectal Dis* 2015;11(17):943–53. PMID: 25808496. DOI: 10.1111/codi.12960.
13. McArdle C.S., Hole D.L. Emergency presentation of colorectal cancer is associated with poor 5-year survival. *Br J Surg* 2004;91(5):605–9. PMID: 15122613. DOI: 10.1002/bjs.4456.
14. Tobaruela E., Camunas J., Navascues J.M. et al. Medical factors in the morbidity and mortality associated with emergency colorectal cancer surgery. *Rev Esp Enferm Dig* 1997;89(1):13–22. PMID: 9055584.
15. Moritani K., Hasegawa H., Okabayashi K. et al. Difference in the recurrence rate between right- and left-sided colon cancer: a 17-year experience at a single institution. *Surg Today* 2014;44(9):1685–91. PMID: 24126535. DOI: 10.1007/s00595-013-0748-5.
16. Lim D.R., Kuk J.K., Kim T., Shin E.J. Comparison of oncological outcomes of right-sided colon cancer versus left-sided colon cancer after curative resection: which side is better outcome? *Medicine(Baltimore)* 2017;96(42):1–7. PMID: 29049212. DOI: 10.1097/MD.00000000000008241.
17. Hansen I.O., Jess P. Possible better long-term survival in left versus right-sided colon cancer: a systematic review. *Dan Med J* 2012;59(6):A4444. PMID: 22677242.
18. Yahagi M., Okabayashi K., Hasegawa H. et al. The worse prognosis of right-sided compared with left-sided colon cancers: a systematic review and meta-analysis. *J Gastrointest Surg* 2016;20(3):648–55. PMID: 26573851. DOI: 10.1007/s11605-015-3026-6.
19. Lee G.H., Malietzis G., Askari A. et al. Is right-sided colon cancer different to left-sided colorectal cancer? A systematic review. *Eur J Surg Oncol* 2015;41(3):300–8. PMID: 25468456. DOI: 10.1016/j.ejso.2014.11.001.
20. Petrelli F., Tomasello G., Borgonovo K. et al. Prognostic survival associated with left-sided vs right-sided colon cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 2016;27:4227. PMID: 27787550. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.4227.
21. Meguid R.A., Slidell M.B., Wolfgang C.L. et al. Is there a difference in survival between right- versus left-sided colon cancers? *Ann Surg Oncol* 2008;15(9):2388–94. PMID: 18622647. DOI: 10.1245/s10434-008-0015-y.
22. Jess P., Hansen I.O., Gamborg M. et al. A nation wide Danish cohort study challenging the categorization into right-sided and left-sided colon cancer. *BMJ Open* 2013;3(5):e002608. PMID: 23793665. DOI: 10.1136/bmjopen-2013-002608.
23. Hussain M., Waqas O., Hassan U. et al. Right-sided and Left-sided colon cancers are two distinct disease entities: an analysis of 200 cases in Pakistan. *Asian Pac J Cancer Prev* 2016;17(5):2545–8. PMID: 27268627.
24. Saltzstein S.L., Behling C.A. Age and time as factors in the left to right shift of the subsite of colorectal adenocarcinoma: a study of 213,383 cases from the California Cancer Registry. *J Clin Gastroenterol* 2007;41(2):173–7. PMID: 17245216. DOI: 10.1097/01.mcg.0000225550.26751.6a.

ORCID автора

С.Н. Шаева: <https://orcid.org/0000-0002-1832-5255>

ORCID of author

S.N. Schaeva: <https://orcid.org/0000-0002-1832-5255>

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 04.05.2018. **Принята к публикации:** 09.06.2018.

Article received: 04.05.2018. **Accepted for publication:** 09.06.2018.

Стентирование ободочной и прямой кишки у онкологических больных

И. Н. Юричев, И. А. Карасев, В. В. Верещак, М. С. Бурдюков, О. А. Малихова, А. Г. Малихов

НИИКО ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23

Контакты: Валерия Вадимовна Верещак vvvereshchak@yandex.ru

Введение. Опухолевая обструкция толстой кишки (ТК) является одним из тяжелых и наиболее распространенных осложнений рака ободочной и прямой кишки. Звеньями патогенеза этого синдрома являются нарушения моторной и секреторно-резорбтивной функций кишечника, водно-электролитные нарушения, эндотоксикоз, компартмент-синдром, в свою очередь значительно ухудшающие прогноз выживаемости пациентов.

Цель исследования — провести сравнительный анализ результатов стентирования ТК у пациентов с первичным и вторичным опухолевым поражением и определить эффективность вмешательства в каждом случае.

Материалы и методы. В НИИКО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» проведено ретроспективное исследование на основе 4-летнего опыта (с 2013 по 2017 г.) эндопротезирования ТК, при этом обструкция ТК была вызвана как первичным поражением кишки, так и вторичной компрессией или прорастанием извне. Стентирование ТК было выполнено у 149 пациентов. Вмешательство осуществляли под рентгенологическим контролем.

Результаты. Первичный технический успех был достигнут у 143 (96 %) пациентов, общий технический успех, включая рестентирование, — у 144 (96,6 %). При этом полный клинический успех достигнут у 121 (84 %) пациента, частичный — у 23 (15,98 %). Эффективность эндопротезирования при первичном колоректальном раке оказалась значимо выше, чем в группе пациентов с вторичным поражением ТК, и составила 96,7 и 27,3 % соответственно ($p < 0,0001$).

Выводы. Стентирование является безопасным и эффективным методом комбинированного лечения онкологических пациентов с признаками опухолевой обструкции ТК, а также позволяет расширить объем паллиативной помощи у больных с диссеминированным опухолевым процессом. Но при экстраорганный компрессии и вторичном поражении ТК манипуляция пока остается неэффективной.

Ключевые слова: опухолевая обструкция толстой кишки, рак ободочной и прямой кишки, стентирование

Для цитирования: Юричев И. Н., Карасев И. А., Верещак В. В. и др. Стентирование ободочной и прямой кишки у онкологических больных. Онкологическая колопроктология 2018;8(2):55–62.

DOI: 10.17650/2220-3478-2018-8-2-55-62

Colorectal stenting in cancer patients

I. N. Yurichev, I. A. Karasev, V. V. Vereschak, M. S. Burdyukov, O. A. Malikhova, A. G. Malikhov

N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse;
Moscow 115478, Russia

Background. Malignant colonic obstruction (MCO) it is one of the most common and severe complications of colon and rectal cancer. The mechanisms underlying MCO development include impairments in motor, secretory and resorptive functions of the intestine, disorders of water-electrolyte metabolism, endotoxycosis, and compartment syndrome. All of these conditions significantly reduce patient survival.

Objective: to compare the outcomes of colonic stenting in patients with primary and secondary tumors and to assess the efficacy of surgical treatment.

Material and methods. This retrospective study included 149 patients with MCO caused by both primary colon tumors and secondary compression or extra-colon tumors. All patients underwent X-ray guided colonic stenting in the N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology between 2013 and 2017.

Results. Primary technical success was achieved in 143 (96 %) patients, whereas overall technical success (including restenting) was achieved in 144 (96.6 %) patients. A total of 121 (84 %) patients demonstrated complete clinical success, while 23 (15.98 %) patients had partial clinical success. The efficacy of stenting was significantly higher in patients with primary colorectal cancer than in patients with secondary lesions of the colon (96.7 % vs. 27.3 %; $p < 0.0001$).

Conclusion. Stenting is a safe and effective method of comprehensive treatment for patients with colon cancer and signs of MCO. It expands the scope of palliative care for disseminated cancer. However, in patients with extra-organ compression and secondary lesions of the colon, this procedure remains largely ineffective.

Key words: malignant colonic obstruction, colon and rectal cancer, stenting

For citation: Yurichev I. N., Karasev I. A., Vereschak V. V. et al. Colorectal stenting in cancer patients. Onkologicheskaya Koloproktologiya = Colorectal Oncology 2018;8(2):55–62.

Введение

Согласно статистическим данным распространенности онкологических заболеваний в Российской Федерации за 2015 г., среди мужского населения рак ободочной кишки и прямой кишки, ректосигмоидного отдела и анального канала занимает 5-е и 6-е места (6,1 и 5,3 % соответственно), а среди женского населения — 4-е и 7-е места (7,1 и 4,6 % соответственно) [1]. Заболеваемость колоректальным раком за последнее время незначительно уменьшилась за счет ранней диагностики предраковых состояний, профилактики развития ранних форм, общей осведомленности пациентов, но все еще занимает лидирующие позиции в общей структуре онкологической заболеваемости. Зачастую пациенты обращаются за врачебной помощью, когда развиваются осложнения основного заболевания. Одним из самых тяжелых является непроходимость толстой кишки (ТК), встречающаяся в 8–29 % случаев [2–5].

Обструкция ТК — патологическое состояние, при котором происходит полное или частичное прекращение пассажа химуса по кишечной трубке вследствие механического препятствия. Обтурация просвета опухолевой этиологии может возникнуть вследствие перекрытия просвета кишечной трубки первичной опухолью или сдавления извне образованием, исходящим из соседних органов или тканей [2].

В последние годы классификация, основанная на степени компенсации проходимости, стала находить большее понимание и применение [6], а понятия полной и частичной, острой, подострой и хронической непроходимости встречаются в литературе все реже [6]. В данной классификации выделяют 3 степени опухолевого стеноза, или компенсации проходимости ободочной и прямой кишки: I — компенсированная, II — субкомпенсированная, III — декомпенсированная.

Если диагноз обтурационной кишечной непроходимости затруднительно установить за счет «стертой» клинической картины, рекомендовано проведение консервативного лечения для стабилизации пациента с последующими лечебно-диагностическими мероприятиями. Одним из них является эндоскопическое исследование нижних отделов желудочно-кишечного тракта — колоноскопия. Она позволяет определить причину кишечной непроходимости, выполнить биопсию, дает возможность провести лечебные мероприятия, направленные на разрешение острой кишечной непроходимости [2, 3, 6–8]. Противопоказанием к проведению колоноскопии является декомпенсированная кишечная непроходимость, сопровождающаяся диастатическими разрывами стенки кишки или высоким риском их развития, перитонитом, крайне тяжелым общим состоянием больного [4, 5, 8, 9].

Колоноскопия может быть использована для выявления уровня обструкции и верификации диагноза путем выполнения биопсии опухоли, также с лечебной

целью — для применения эндохирургических методик восстановления пассажа кишечного содержимого, которые могут быть как дополнением, так и альтернативой хирургическому лечению опухолевой кишечной непроходимости [8, 9]. Согласно обзору последних рекомендаций разрешения острой обтурационной толстокишечной непроходимости (ОТКН), существует 2 показания к эндопротезированию ТК [2, 3, 5]:

- как первый, подготовительный этап с целью декомпрессии ТК с дальнейшим плановым оперативным лечением. Эта манипуляция позволяет избежать у нестабильного пациента экстренного хирургического вмешательства с наложением первичного межкишечного анастомоза или превентивной кишечной стомы. Оперативные вмешательства, выполняемые в условиях кишечной непроходимости, тяжело переносятся пациентами, сопровождаются высокой послеоперационной летальностью (15–20 %), а колостомия приводит к инвалидизации и снижает качество жизни [10];

- паллиативное лечение в случаях нерезектабельности опухоли или вторичной компрессии образованием извне, за исключением пациентов, получавших для лечения антиангиогенные препараты [8]. Согласно данным некоторых исследований, стентирование при опухолевой обструкции на уровне прямой кишки в пределах 8–10 см от переходной анальной складки не улучшает конечные результаты (так как высока вероятность миграции стента, развития осложнений (усиленных болевых ощущений, тенезм)), как и стентирование проксимальнее селезеночного изгиба (рандомизированные исследования не проводились, но считается, что предпочтение должно отдаваться хирургическому лечению) [11, 12].

Исследования показывают, что комбинированная терапия колоректального рака в паллиативных случаях с кишечной непроходимостью опухолевой этиологии и неoadьювантной химиотерапией показала хорошие результаты — увеличилась медиана срока выживания, улучшилось качество жизни [13].

Противопоказания к стентированию ТК следующие [14]:

- абсолютные противопоказания к эндоскопическим вмешательствам;
- кровотечения, вызванные многочисленными внутренними геморроидальными и перианальными варикозными узлами;
- кровотечения, вызванные острыми воспалительными и язвенными поражениями;
- наличие перфорации или подозрение на перфорацию ТК;
- выраженный асцит;
- внутрибрюшной абсцесс;
- ишемия кишечной стенки;
- поражения, расположенные ближе 2 см к анальному каналу;
- многоуровневая обструкция.

Кроме того, стентирование ТК менее успешно у пациентов с канцероматозом брюшины [15]. При наличии множественных метастазов или поражения >25 % объема печени в сочетании с тяжелым общим состоянием больного, тяжелой анемией риск от проведения хирургического вмешательства может оказаться выше, чем возможный положительный эффект. В таких случаях систематический анализ эффективности использования колоректальных стентов позволяет предположить, что они являются относительно безопасным и действенным симптоматическим средством [16, 17]. Однако для применения противопоказаний для установки стента необходимо выполнение компьютерной томографии брюшной полости [18–20] для выявления возможных перфораций ТК, некроза опухоли, параколитического абсцесса [21, 22].

В 90-х годах прошлого века приобрела популярность методика установки металлических саморасправляющихся стентов (self-expanding metallic stents, SEMS). Скрининг публикаций, посвященных стентированию, показал, что для устранения ООТКН большинство авторов используют непокрытые саморасширяющиеся стенты длиной 40–100 мм и шириной 20–22 мм [10, 23, 24]. После установки стента он расширяется, раздвигая ткань опухоли, и восстанавливает свободный просвет кишечника.

Для установки SEMS используются 2 основные методики: эндоскопическое стентирование по инструментальному каналу эндоскопа (through the scope, TTS) и стентирование по направляющей струне под рентгенологическим контролем (over the guidewire, OTW, или non through the scope) [25, 26]. Если сравнивать эти методики по эффективности, авторы отдают предпочтение первой, так как у нее она выше, особенно при использовании в отделах проксимальнее ректосигмоидного изгиба [21, 26, 27].

При сравнении эффективности применения разных типов стентов достоверных различий в их эффективности и безопасности не выявлено [20, 28, 29], однако отмечено различие в частоте осложнений. Использование непокрытых стентов связано с более частой, по сравнению с покрытыми стентами, повторной обструкцией стента в связи с прорастанием опухолью (11,4 и 0,9 % случаев соответственно). Также покрытые стенты более склонны к миграции по сравнению с непокрытыми (21,3 и 5,5 % случаев соответственно) [20, 28, 29].

Согласно отечественным и зарубежным рекомендациям основными осложнениями эндопротезирования являются перфорация кишки (3,0–6,7 % случаев), миграция стента (10–11 %), рецидив непроходимости (7–10 %) [2, 8, 30].

Практически все хирурги сходятся во мнении, что паллиативный эффект стентирования компенсируется неоспоримыми преимуществами, которые позволяют: 1) быстро устранить симптоматику ООТКН; 2) осуществить эффективную антеградную декомпрес-

сию ТК, проводить полноценную химиолучевую терапию и подготовку больного для выполнения хирургического вмешательства; 3) обеспечить выполнение первично-радикального оперативного вмешательства в оптимальных условиях с меньшим риском; 4) добиться явного улучшения качества жизни больных [4, 21, 25].

Однако по мере увеличения мирового опыта стало ясно, что, являясь паллиативным методом лечения тяжелой категории больных, воздействующим прецизионно на весьма измененную стенку кишки, стентирование таит в себе опасность развития серьезных осложнений, которые делятся на ранние (развившиеся в течение 30 сут после установки стента) и поздние (развившиеся в сроки, превышающие 30 сут после стентирования) [16, 31–36]. К ранним осложнениям относятся перфорация ТК, кровотечение, миграция и смещение стента, болевой синдром и тенезмы. Поздние осложнения включают прорастание стента опухолью, формирование ректовагинальных и ректовезикальных свищей. Перфорация кишечной стенки является грозным осложнением стентирования, которое, по данным литературы, чаще происходит в течение первых 3 сут после установки стента и связано с неэффективной декомпрессией ТК (ранняя перфорация). Она может быть связана и с давлением сравнительно жестких устройств на пораженную опухолью стенку кишки в местах ее изгибов, особенно при эксцентричном расположении стента (поздняя перфорация). Другими причинами перфорации могут послужить травмирование слизистой оболочки ТК концами эндопротеза, неразрешенная миграция стента или интермиттирующая кишечная непроходимость вследствие закупорки стента каловыми массами. Наиболее часто она наблюдается среди больных, получающих химиотерапию [35–38]. Толстокишечное кровотечение, являющееся одним из частых видов осложнений, связано с давлением эндопротеза на рыхлую ткань опухоли (раннее кровотечение). Кровотечение может быть обусловлено травматизацией и изъязвлением слизистой оболочки ТК стентом, а иногда может возникнуть на фоне реактивного колита, развившегося после лучевой терапии (позднее кровотечение) [38]. Миграция (дислокация) стента, частота которой составляет 7–15 % случаев, происходит в основном при использовании покрытых эндопротезов. Она может быть связана с неадекватным позиционированием стента (ранняя миграция) или развиться после химио- и лучевой терапии (поздняя миграция) [16, 37–41]. Болевой синдром является одним из постоянных признаков эндопротезирования, обусловлен процессом расправления стента и, как правило, проходит спонтанно. Одним из существенных недостатков непокрытых стентов является то, что они не оставляют шанса для выполнения адекватной репозиции при неудачной или неточной имплантации.

Цель настоящего исследования – сравнительный анализ результатов стентирования ТК у пациентов с первичным и вторичным опухолевым поражением и определение эффективности вмешательства в каждом случае.

Материалы и методы

Для ретроспективного анализа отбирали истории болезни пациентов, которым выполнялось стентирование ТК в НИИКО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» в период с 2013 по 2017 г.

Критерии включения в исследование: пациенты с хронической кишечной непроходимостью (нарастающей, с I и II степенью опухолевого стеноза или компенсации проходимости ободочной и прямой кишки). Критерии исключения: противопоказания к стентированию ТК.

Основные оцениваемые параметры: определение технического успеха и клинического эффекта. Дополнительные оцениваемые параметры: сравнение основных оцениваемых параметров у пациентов первичным и вторичным опухолевым поражением.

Используемое оборудование: эндопротезирование ТК выполняли на стойках Olympus Exera III CF-H190L (Olympus, США) с использованием стационарного рентгенографического аппарата.

Технические особенности стентирования: все вмешательства проводили по методике TTS с использованием направляющей струны. Позиционирование и раскрытие стента выполняли под двойным визуальным контролем (эндоскопическим и рентгенологическим) (рис. 1).

Методы статистического анализа: использовали программу MedCalc. Для сравнения переменных в группах использовали точный тест Фишера, таблицы 2 × 2. Во всех случаях учитывали двустороннее значение *p*.

Используемые классификации, шкалы: степень опухолевого стеноза или компенсации проходимости ободочной и прямой кишки, шкалы SAPS и ASA.

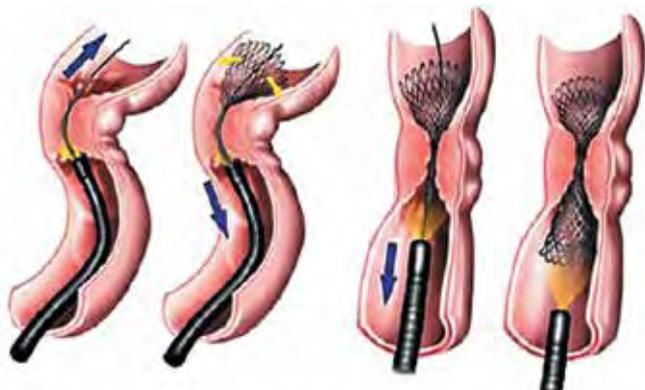


Рис. 1. Схематичное изображение метода установки стента
Рис. 1. Scheme of stent placement

Результаты

В исследовании участвовали 97 (65,1 %) мужчин, из которых 86 (88,7 % от общего числа мужчин) с первичным опухолевым поражением толстой кишки (ОПТК) и 11 (12,3 %) – с вторичным, а также 52 женщины, из которых 37 (71,2 %) с первичным ОПТК и 15 (28,8 %) – с вторичным.

Среди 149 пациентов медиана возраста составила 65 лет (от 43 до 85 лет).

Степень опухолевого стеноза или компенсации проходимости ободочной и прямой кишки: среди общего числа пациентов (149) I степень определялась у 98 (65,77 %) пациентов, из которых у 81 (82,65 %) пациента с первичным ОПТК, у 17 (17,35 %) – с вторичным, II степень – у 51 (34,23 %) пациента (42 (82,35 %) – с первичным ОПТК, 9 (17,65 %) – с вторичным). У всех пациентов (*n* = 149) определялась IV стадия основного онкологического заболевания.

В период с 2013 по 2017 г. в клинике находилось 149 пациентов, у которых проявлялись признаки ООТКН. В ретроспективное исследование вошли 123 (82,5 %) пациента с первичным колоректальным раком, из которых в 102 случаях было поражение левых отделов ТК и в 21 – правых (табл. 1), и 26 (17,5 %) пациентов с вторичным поражением ТК: рак матки и придатков – 12 случаев, опухоль желудка – 8, другие поражения – 6 (табл. 2). Всего выполнено 169 манипуляций по установке стентов при 156 случаях нарушения пассажа по ТК, так как у 6 пациентов было больше 1 манипуляции по эндопротезированию ТК.

Таблица 1. Распространенность первичного опухолевого поражения толстой кишки по отделам

Table 1. Frequency and location of primary colon tumors

Первичная локализация опухоли Primary tumor location	Встречаемость, <i>n</i> (%) Frequency, <i>n</i> (%)
Сигмовидная кишка Sigmoid colon	71 (57,73)
Нисходящая кишка Descending colon	31 (25,20)
Поперечная ободочная кишка Transverse colon	10 (8,13)
Восходящая кишка Ascending colon	4 (3,25)
Слепая кишка (в том числе аппендикс) Cecum (including appendix)	7 (5,69)
<i>Всего</i> <i>Total</i>	<i>123 (100)</i>

Первичный технический успех был достигнут в 143 (96 %) случаях (рис. 2, 3), общий технический успех, включая рестентирование, – в 144 (96,6 %). При этом полный клинический успех достигнут

Таблица 2. Распространенность вторичного опухолевого поражения толстой кишки

Table 2. Frequency of various secondary tumor lesions affecting the colon

Вторичная локализация опухоли Secondary tumor location	Встречаемость, n (%) Frequency, n (%)
Опухоль матки и яичников Uterine and ovarian tumors	12 (46,15)
Опухоль желудка Gastric tumors	8 (30,76)
Постлучевой фиброз Radiation-induced fibrosis	2 (1,62)
Опухоль хвоста поджелудочной железы Pancreatic tail tumors	2 (1,62)
Мезотелиома Mesothelioma	1 (0,81)
Опухоль желчного пузыря Gallbladder tumors	1 (0,81)
<i>Всего</i> <i>Total</i>	<i>26 (100)</i>

в 121 (84,02 %) случае, частичный – в 23 (15,98 %). Среди общего числа стентированных больных было 122 (84,72 %) пациента с первичным ОПТК и 22 (15,28 %) – с вторичным.

Отсутствие клинических или рентгенологических признаков ООТКН после стентирования выявлено у 124 (86,11 %) из 144 стентированных пациентов. Эффективность эндопротезирования при первичном ОПТК оказалась значимо выше, чем в группе пациентов с вторичным ОПТК, и составила 118 (96,7 %) против 6 (27,3 %) случаев соответственно ($p < 0,0001$).

Ранние осложнения отмечены у 5 (3,4 %) пациентов, у 2 из которых наблюдались признаки кровотечения, у 3 – перфорация (с первичным ОПТК – у 1 (20 %) пациента, с вторичным – у 4 (80 %)). В 4 случаях, когда стентирование не удалось, выполнена лапаротомия по экстренным показаниям, в 2 из них диагностирован некроз дилатированной супрастенотической части ободочной кишки. У 1 пациента манипуляция осложнилась эрозивным кровотечением в зоне опухоли; на фоне выраженного токсико-анемического синдрома и тромбоцитопении консервативная терапия и эндоскопический гемостаз были неэффективны, и при лапаротомии больной интраоперационно скончался. Максимальный срок наблюдения пациентов составил 15 мес – произошло разрушение стента (у 2 пациентов с вторичным ОПТК).

Показателями эффективности эндоскопического стентирования ТК являются технический успех процедуры (точное позиционирование стента в зоне обструкции и полнота его расправления) и клиническая составляющая (восстановление перорального питания пациента, пассажа кишечного содержимого, декомпрессия ТК).



Рис. 2. Установленный стент, полностью восстановленный пассаж
Fig. 2. Placed stent; the passage is completely restored

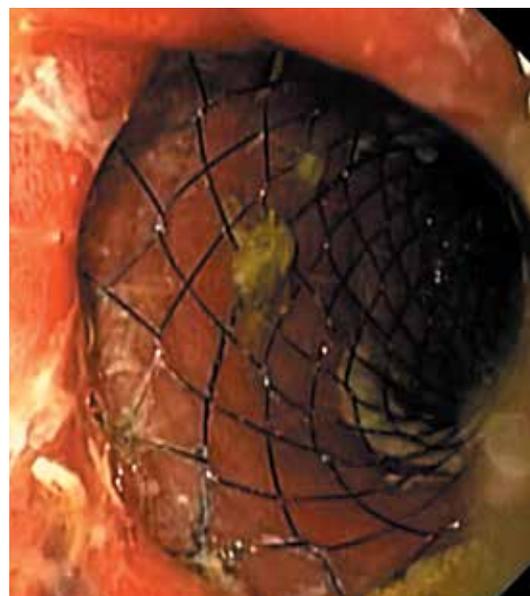


Рис. 3. Установленный стент
Fig. 3. Placed stent

Обсуждение

По данным отечественных и зарубежных авторов, при колоректальной опухолевой обструкции технический успех отмечается в 98–100 % наблюдений, клинический эффект – в 85–100 % [41–45]. Таким образом, наше ретроспективное исследование продемонстрировало среднестатистические данные по достигнутому техническому успеху и клиническому эффекту. Также оно свидетельствует об очевидном и неоспоримом преимуществе колоректального стентирования, которое является эффективным способом восстановления

проходимости ТК и рациональным методом паллиативного лечения ООТКН.

Наш опыт и проведенное ретроспективное исследование показывают, что стентирование является безопасным и эффективным методом комбинированного лечения онкологических пациентов с признаками ООТКН, а также позволяет расширить

объем паллиативной помощи у больных с диссеминированным опухолевым процессом. Основным показанием для эндоскопического стентирования является обструктивный первичный колоректальный рак, при экстраорганный компрессии и вторичном поражении ТК манипуляция пока остается неэффективной.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2015 г. (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2015 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMIRTS” Minzdrava Rossii, 2017. 250 p. (In Russ.)].
2. Клинические рекомендации ассоциации колопроктологов: острая кишечная непроходимость опухолевой этиологии. Минздрав России, 2014. С. 4–5. Доступно по: <http://oncology-association.ru/docs/ostraya-kishechnaya-neproxodimost-opuxolevoj-etilogii-uvzroslyx.pdf>. [Clinical guidelines of the Association of Coloproctologists: acute malignant intestinal obstruction. Ministry of Health of Russia, 2014. Pp. 4–5. Available at: <http://oncology-association.ru/docs/ostraya-kishechnaya-neproxodimost-opuxolevoj-etilogii-uvzroslyx.pdf>. (In Russ.)].
3. Lee J.M., Byeon J.S. Colorectal stents: current status. *Clin Endosc* 2015;48(3):194–200. PMID: 26064818. DOI: 10.5946/ce.2015.48.3.194.
4. Tan C.J., Dasari B.V., Gardiner K. Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials of self-expanding metallic stents as a bridge to surgery versus emergency surgery for malignant left-sided large bowel obstruction. *Brit J Surg* 2012;99(4):469–76. PMID: 22261931. DOI: 10.1002/bjs.8689.
5. Information about Guidelines of National Comprehensive Cancer Network: National Comprehensive Cancer Network. Available at: <https://www.nccn.org>.
6. Алиев С.А., Алиев Э.С. Актуальные вопросы колопроктологии: материалы II съезда колопроктологов России с международным участием. Уфа: Издательство «Региональный Медиа-Холдинг», 2007. С. 518–519. [Aliev S.A., Aliev E.S. Topical issues of coloproctology: proceedings of the 2nd Russian Congress of Coloproctologists. Ufa: Publishing Center “Regional Media Holding”, 2007. Pp. 518–519. (In Russ.)].
7. Horiuchi A., Nakayama Y., Tanaka N. et al. Acute colorectal obstruction treated by means of transanal drainage tube: effectiveness before surgery and stenting. *Am J Gastroenterol* 2005;100(12):2765–70. PMID: 16393233. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.00276.x.
8. Self-expandable metal stents for obstructing colonic and extracolonic cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE). *Clinical Guideline*, 2014. Pp. 990–999.
9. Frago R., Ramirez E., Millan M. et al. Current management of acute malignant large bowel obstruction: a systematic review. *Am J Surg* 2014;207(1):127–38. PMID: 24124659. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2013.07.027.
10. Messner S., González-Huix F., Vandervoort J.G. et al. Selfexpanding metal stenting for palliation of patients with malignant colonic obstruction: effectiveness and efficacy on 255 patients with 12-month’s follow-up. *Gastroenterol Res Pract* 2012;2012:296347. PMID: 22761609. DOI: 10.1155/2012/296347.
11. Repici A., Fregonese D., Costamanga G. et al. Ultraflex precision colonic stent placement for palliation of malignant colonic obstruction: a prospective multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2007;66(5):920–7. PMID: 17904133. DOI: 10.1016/j.gie.2007.03.1042.
12. Алиев С.А., Алиев Э.С. Эндоскопическая реканализация и стентирование толстой кишки в хирургическом лечении опухолевой обтурационной непроходимости. Эндоскопическая хирургия 2017;23(1):56–62. DOI: 10.17116/endoskop201723156–62. [Aliev S.A., Aliev E.S. Endoscopic recanalization and stenting of the colon in the surgical treatment for malignant obturative obstruction. *Endoskopicheskaya khirurgiya = Endoscopic Surgery* 2017;23(1):56–62. (In Russ.)].
13. Годжелло Э.А., Хрусталева М.В., Шарипжанова Р.Д., Дехтяр М.А. Восмилетний опыт эндоскопического гастродуоденального, энтерального и колоректального стентирования опухолевых стенозов. *Хирургия* 2015;(12):51–5. DOI: 10.17116/hirurgia20151251–55. [Godzhello E.A., Khrustaleva M.V., Sharipzhanova R.D., Dekhtyar M.A. Outcomes of endoscopic gastroduodenal, enteral, and colorectal stenting for blastomatous stenosis: eight-year experience. *Khirurgiya = Surgery* 2015;(12):51–5. (In Russ.)].
14. Федоров А.Г., Давыдова С.В., Климов А.Е., Потанина О.В. Восстановление пассажа содержимого толстой кишки при опухолевой непроходимости. Тихоокеанский медицинский журнал 2011;(4):10–3. [Fedorov A.G., Davydova S.V., Klimov A.E., Potanina O.V. Passage restoration in patients with malignant colonic obstruction. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal = Pacific Medical Journal* 2011;(4):10–3. (In Russ.)].
15. Davis M., Feyer P., Ortner P. et al. Stents for palliative treatment of digestive cancer. *Supp Oncol* 2011;35:375–81.
16. Watkinson A., Tibbals J., Ogunbaye G. Radiological palliation of malignant obstruction. *Clin Radiol* 2004;57:347–51.
17. Галлингер Ю.И., Годжелло Э.А., Хрусталева М.В., Амелина М.А. Первый опыт эндопротезирования у больных с бластоматозными поражениями пилородуоденальной зоны и толстой кишки. Сборник тезисов 12-го Московского международного конгресса по эндоскопической хирургии, 23–25 апреля 2008 г. М., 2008. С. 111–114. [Gallinger Yu.I., Godzhello E.A., Khrustaleva M.V., Amelina M.A. First experience of endoprosthesis in patients with blastomatous lesions in the pyloroduodenal area and the colon. *Proceedings of the 12th Moscow International Congress of Endoscopic Surgery*, April 23–25, 2008. Moscow, 2008. Pp. 111–114. (In Russ.)].
18. Cheung D.Y., Lee Y.K., Yang C.H. Status and literature review of self-expandable

- metallic stents for malignant colorectal obstruction. *Clin Endosc* 2014;47(1):65–73. DOI: 10.5946/ce.2014.47.1.65.
19. Trompetas V. Emergency management of malignant acute left-sided colonic obstruction. *Ann R Coll Surg Engl* 2008;90(3):181–6. DOI: 10.1308/003588408X285757.
 20. Чернооков А.И., Карапетян М.М., Багдасаров В.В. и др. Колоректальное стентирование в лечении опухолевой толстокишечной непроходимости. *Новости хирургии* 2016;24(5):497–507. DOI: 10.18484/2305–0047.2016.4.497. [Chernookov A.I., Karapetyan M.M., Bagdasarov V.V. et al. Colorectal stenting in the treatment of malignant colonic obstruction. *Novosti khirurgii = Surgery News* 2016;24(5):497–507. (In Russ.).]
 21. Van Hooft J.E., van Halsema E.E., Vanbiervliet G. et al. Self-expandable metal stents for obstructing colonic and extracolonic cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Gastrointest Endosc* 2014;80(5):747–61. DOI: 10.1016/j.gie.2014.09.018.
 22. Han S.H., Lee J.H. Colonic stent-related complications and their management. *Clin Endosc* 2014;47(5):415–19. DOI: 10.5946/ce.2014.47.5.415.
 23. Raimondo D., Sinagra E., Facella T. et al. Clinical outcomes of self-expandable metallic stents in palliation of malignant anastomotic strictures: a single center experience. *Abdomen* 2015;2:511–6.
 24. Yeo H.L., Lee S.W. Colorectal emergencies: review and controversies in the management of large bowel obstruction. *J Gastrointest Surg* 2013;17(11):2007–12. PMID: 24048614. DOI 10.1007/s11605-013-2343-x.
 25. Калинин А.Е., Калинин Е.В. Выбор метода устранения обтурационной толстокишечной непроходимости. *Клиническая онкология* 2013;3(11). Доступно по: <https://www.clinicaloncology.com.ua/article/9446/vybor-metoda-ustraneniya-obturacionnoj-tolstokishechnoj-neproxodimosti>. [Kalinin A.E., Kalinin E.V. Choosing an approach to the management of obturative colonic obstruction. *Klinicheskaya onkologiya = Clinical Oncology* 2013;3(11). Available at: <https://www.clinicaloncology.com.ua/article/9446/vybor-metoda-ustraneniya-obturacionnoj-tolstokishechnoj-neproxodimosti>. (In Russ.).]
 26. Lee K.J., Kim S.W., Kim T.I. et al. Evidence-based recommendations on colorectal stenting: a report from the stent study group of the Korean Society of Gastrointestinal Endoscopy. *Clin Endosc* 2013;46(4):355–67. DOI: 10.5946/ce.2013.46.4.355.
 27. Geraghty J., Sarkar S., Cox T. et al. Management of large bowel obstruction with self-expanding metal stents. A multi-centre retrospective study of factors determining outcome. *Colorectal Dis* 2014;16(6):476–83. DOI: 10.1111/codi.12582.
 28. Zhang Y., Shi J., Shi B. et al. Comparison of efficacy between uncovered and covered self-expanding metallic stents in malignant large bowel obstruction: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis* 2012;14(7):e367–74. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2012.03056.x.
 29. Yang Z., Wu Q., Wang F. et al. A systematic review and meta-analysis of randomized trials and prospective studies comparing covered and bare self-expandable metal stents for the treatment of malignant obstruction in the digestive tract. *Int J Med Sci* 2013;10(7):825–35. DOI: 10.7150/ijms.5969.
 30. Khot U.P., Lang A.W., Murali K., Parker M.C. Systematic review of the efficacy and safety of colorectal stents. *Br J Surg* 2002;89(9):1096–102. PMID: 12190673. DOI: 10.1046/j.1365-2168.2002.02148.x.
 31. Семенович Н.В., Шабунин А.В., Чеченин Г.М. и др. Опыт лечения острой обтурационной толстокишечной непроходимости с помощью установки колоректальных стентов. *Колопроктология* 2014;3(приложение):75–6. [Semenychev N.V., Shabunin A.V., Chechenin G.M. et al. Experience in the treatment of acute obturative colonic obstruction by placing colorectal stents. *Koloproktologiya = Coloproctology* 2014;3(suppl):75–6. (In Russ.).]
 32. Baron T.H. Indication and results of endoscopic rectal stenting. *J Gastrointest Surg* 2004;8(3):266–9. PMID: 15019920. DOI: 10.1016/j.gassur.2003.11.018.
 33. Sebastian S., Johnston S., Geoghegan T. et al. Pooled analysis of the efficacy and safety of self-expanding metal stenting in malignant colorectal obstruction. *Am J Gastroenterol* 2004;99(10):2051–7. PMID: 15447772. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2004.40017.x.
 34. Song H.Y., Kim J.H., Kim K.R. et al. Malignant rectal obstruction within 5 cm of the anal verge: is there a role for expandable metallic stent placement? *Gastrointest Endosc* 2008;68(4):713–20. PMID: 18561924. DOI: 10.1016/j.gie.2007.12.051.
 35. Галлингер Ю.И., Годжелло Э.А., Хрусталева М.В., Амелина М.А. Эндоскопическое гастроудуodenальное, тонко- и толстокишечное стентирование при бластоматозных поражениях. Сборник тезисов 13-го Московского международного конгресса по эндоскопической хирургии, 22–24 апреля 2009 г. М., 2009. С. 82–85. [Gallinger Yu.I., Godzhello E.A., Khrustaleva M.V., Amelina M.A. Endoscopic gastroduodenal enteric and colonic stenting for blastomatous lesions. Proceedings of the 13th Moscow International Congress of Endoscopic Surgery, April 22–24, 2009. Moscow, 2009. Pp. 82–85. (In Russ.).]
 36. Годжелло Э.А., Хрусталева М.В., Митраков А.А. Результаты эндоскопического стентирования бластоматозных поражений левой половины толстой кишки саморасправляющимися эндопротезами. Сборник тезисов 16-го Московского международного конгресса по эндоскопической хирургии, 18–20 апреля 2012 г. М., 2012. С. 63–66. [Godzhello E.A., Khrustaleva M.V., Mitrakov A.A. Outcomes of endoscopic stenting for blastomatous lesions in the left colon using self-expanding endoprostheses. Proceedings of the 16th Moscow International Congress of Endoscopic Surgery, April 18–20, 2012. Moscow, 2012. Pp. 63–66. (In Russ.).]
 37. Chopita N., Landoni N., Ross A. et al. Malignant gastroenteric obstruction: therapeutic options. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2007;17(3):533–4. PMID: 17640581. DOI: 10.1016/j.giec.2007.05.007.
 38. Dolz C., Vilella A., González Carro P. Antral localization worsens the efficacy of enteral stents in malignant digestive tumors. *Gastroenterol Hepatol* 2011;34(2):63–8. PMID: 21353341. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2010.12.001.
 39. Mendelsohn R., Gerdes H., Markowitz A. et al. Carcinomatosis is not a contraindication to enteral stenting in selected patients with malignant gastric outlet obstruction. *Gastrointest Endosc* 2011;73(6):1135–40. PMID: 21470604. DOI: 10.1016/j.gie.2011.01.042.
 40. Takao A., Tabata T., Koizumi K. et al. Fracture of a colonic self-expandable metallic stent in malignant colonic obstruction. *Intern Med* 2018;57(3):329–32. PMID: 29033426. DOI: 10.2169/internalmedicine.9023–17.
 41. Padwick R.T., Chauhan V., Newman M. et al. Endoscopic stenting of acutely obstructing colorectal cancer: a 10-year review from a tertiary referral centre. *ANZ J Surg* 2016;86(10):778–81. PMID: 27117396. DOI: 10.1111/ans.13614.
 42. Cheung D.Y., Lee Y.K., Yang C.H. Status and literature review of self-expandable metallic stents for malignant colorectal obstruction. *Clin Endosc* 2014;47(1):65–73. PMID: 24570885. DOI: 10.5946/ce.2014.47.1.65.
 43. Денисенко В.И., Гайн Ю.М. Лечение колоректального рака, осложненного кишечной непроходимостью,

с использованием методики «быстрого выздоровления». Вестник хирургии 2015;174(2):39–41. [Denisenko V.I., Gain Yu.M. Treatment of colorectal cancer complicated by intestinal obstruction using the “fast-track recovery”

technique. Vestnik khirurgii = Journal of Surgery 2015;174(2):39–41. (In Russ.)]. 44. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Colon Cancer. Version 2.2016. Available at: <https://www.nccn.org>.

45. Arezzo A., Bini R., Lo Secco G. et al. The role of stents in the management of colorectal complications: a systematic review. Surg Endosc 2017;31(7): 2720–2730. PMID: 27815744. DOI: 10.1007/s00464-016-5315-x.

Вклад авторов

И.Н. Юричев: получение данных для анализа, анализ полученных данных;

И.А. Карасев: обзор публикаций по теме статьи с оценкой их актуальности;

В.В. Верещак: обзор публикаций по теме статьи с оценкой их актуальности, анализ полученных данных, написание текста рукописи;

М.С. Бурдюков: получение данных для анализа;

О.А. Малихова, А.Г. Малихов: научное редактирование статьи.

Authors' contributions

I.N. Yurichev: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;

I.A. Karasev: reviewing of publications of the article's theme with an assessment of their relevance;

V.V. Vereschak: reviewing of publications of the article's theme with an assessment of their relevance, analysis of the obtained data, article writing;

M.S. Burdyukov: obtaining data for analysis;

O.A. Malikhova, A.G. Malikhov: scientific editing.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 11.05.2018. **Принята к публикации:** 15.06.2018.

Article received: 11.05.2018. **Accepted for publication:** 15.06.2018.

Редукция стадии заболевания и показатели лечебного патоморфоза при различных вариантах программы полирадиомодификации в схемах комбинированного лечения больных раком прямой кишки

О.А. Власов, Ю.А. Барсуков, С.И. Ткачев, С.С. Гордеев, В.Ф. Царюк, В.А. Алиев

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Олег Александрович Власов vlasoff@mail.ru

Цель исследования — изучить показатели лечебного патоморфоза и редукцию стадии заболевания по индексам T и N при различных вариантах программы полирадиомодификации в схемах комбинированного лечения больных раком прямой кишки.

Материалы и методы. Комбинированное лечение с применением 4 вариантов программы полирадиомодификации выполнено 241 пациенту, изучены показатели лечебного патоморфоза и редукции стадии заболевания. У 82 (34 %) больных проведены программы полирадиомодификации с 14-дневным приемом капецитабина (Кап) в лечебной дозе 2 г/м² поверхности тела (Кап14 + метронидазол (МЗ) и Кап14 + МЗ + сверхвысокочастотная гипертермия (СВЧ-ГТ)), у 159 (66 %) — программы полирадиомодификации с 5-дневным приемом Кап в радиосенсибилизирующей дозе 1,5 г/м² поверхности тела (Кап5 + МЗ и Кап5 + МЗ + СВЧ-ГТ).

Результаты. Лечебный патоморфоз IV степени диагностирован у 19,5 % пациентов при использовании программ полирадиомодификации с 14-дневным приемом Кап (Кап14 + МЗ и Кап14 + МЗ + СВЧ-ГТ) против 1,3 % ($p = 0,00001$) при использовании программ полирадиомодификации с 5-дневным приемом Кап (Кап5 + МЗ и Кап5 + МЗ + СВЧ-ГТ). В этой же группе достоверно чаще отмечалось снижение стадии опухоли по индексу T (41,5 % по сравнению с 9,4 % после проведения курсов лечения с 5-дневным приемом Кап, $p = 0,00001$). Регрессия метастазов в регионарных лимфатических узлах диагностирована у 51,1 % пациентов и только в условиях применения программ полирадиомодификации с 14-дневным приемом Кап.

Заключение. Проведенный анализ позволил установить, что наиболее часто лечебный патоморфоз III–IV степени и редукция стадии заболевания достигаются при использовании схем полирадиомодификации с 14-дневным приемом Кап в лечебной дозе 2 г/м² (Кап14 + МЗ и Кап14 + МЗ + СВЧ-ГТ).

Ключевые слова: рак прямой кишки, комбинированное лечение, полирадиомодификация, лечебный патоморфоз

Для цитирования: Власов О.А., Барсуков Ю.А., Ткачев С.И. и др. Редукция стадии заболевания и показатели лечебного патоморфоза при различных вариантах программы полирадиомодификации в схемах комбинированного лечения больных раком прямой кишки. Онкологическая колопроктология 2018;8(2):63–72.

DOI: 10.17650/2220-3478-2018-8-2-63-72

Tumor downstaging and therapeutic pathomorphosis in rectal cancer patients receiving combination therapy with various polyradiomodification regimens

O.A. Vlasov, Yu.A. Barsukov, S.I. Tkachev, S.S. Gordeev, V.F. Tsaryuk, V.A. Aliev

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia;
24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Objective: to evaluate therapeutic pathomorphosis and T- and N-downstaging in response to various polyradiomodification regimens used in the combination therapy for rectal cancer.

Materials and methods. A total of 241 patients received combination therapy for rectal cancer using 4 different polyradiomodification regimens. We assessed therapeutic pathomorphosis and tumor downstaging in these patients. Eighty-two participants (34 %) underwent polyradiomodification with a 14-day course of capecitabine (Cap) given in a therapeutic dose (2 g/m² body surface) (Cap14 + metronidazole (MZ) and Cap14 + MZ + microwave hyperthermia (MW-HT)), whereas the remaining 159 participants (66 %) underwent polyradiomodification with a 5-day course of Cap in a radiosensitizing dose (1.5 g/m² body surface) (Cap5 + MZ and Cap5 + MZ + MW-HT).

Results. Grade IV therapeutic pathomorphosis was observed in 19.5 % of patients treated with a 14-day course of Cap (Cap14 + MZ and Cap14 + MZ + MW-HT) and 1.3 % of patients treated with a 5-day course of Cap (Cap5 + MZ and Cap5 + MZ + MW-HT) ($p = 0.00001$). Patients receiving a 14-day course of Cap demonstrated T-downstaging significantly more often than those receiving a 5-day course (41.5 % compared to 9.4 % respectively, $p = 0,00001$). Regression of regional lymph node metastases was diagnosed in 51.1 % of patients from the Cap14 group only.

Conclusion. Our findings suggest that grade III–IV therapeutic pathomorphosis and tumor downstaging are more frequently achieved in polyradiomodification regimens with a 14-day course of Cap at a dose of 2 g/m² (Cap14 + MZ and Cap14 + MZ + MW-HT).

Key words: rectal cancer, combination therapy, polyradiomodification, therapeutic pathomorphosis

For citation: Vlasov O.A., Barsukov Yu.A., Tkachev S.I. et al. Tumor downstaging and therapeutic pathomorphosis in rectal cancer patients receiving combination therapy with various polyradiomodification regimens. *Onkologicheskaya Koloproktologiya = Colorectal Oncology* 2018;8(2):63–72.

Введение

Эффективность комбинированного лечения рака прямой кишки (РПК) находится в непосредственной взаимосвязи с показателями лечебного патоморфоза и редукцией стадии заболевания [1–4], которые, в свою очередь, зависят от примененных вариантов неоадьювантной химиолучевой терапии.

В Европе наиболее широкое распространение получила неоадьювантная лучевая терапия (ЛТ) в режиме коротких курсов (5 Гр × 5), которая является более удобной для пациентов и экономически выгодной по сравнению с «продолжительной» ЛТ [5]. Однако по причине относительной радиорезистентности аденогенного РПК и ограниченного эффекта в отношении регрессии опухоли данный вариант комбинированного лечения не применяется в США и некоторых других странах [6–8]. Отрицательным моментом при использовании коротких курсов интенсивно-концентрированной предоперационной ЛТ является недостаточный уровень подводимых при этом виде облучения доз, которые не могут обеспечить заметного повреждения опухоли, а главное, стойкого подавления субклинических метастазов в зонах, не подлежащих оперативному вмешательству, в связи с чем при данном варианте неоадьювантной ЛТ показано применение различных радиомодификаторов [9]. Однако применение 1 радиомодификатора (например, локальной сверхвысокочастотной гипертермии (СВЧ-ГТ) или метронидазола (МЗ), или противоопухолевых препаратов) в схемах ЛТ, несмотря на полученные положительные результаты лечения (снижение частоты рецидивов и уменьшение размеров опухоли), не привело к улучшению отдаленных результатов.

Для усиления лучевого воздействия на опухоль профессором С.П. Ярмоненко в 1982 г. была предложена концепция полирадиомодификации, сочетающая одновременное или последовательное использование нескольких радиомодифицирующих агентов [10]. В основу концепции полирадиомодификации положены данные о супрааддитивном взаимодействии 2 и более радиомодифицирующих агентов, обладающих самостоятельными разнонаправленными векторами противоопухолевого действия.

Исходя из вышеизложенного, в отделении онкопроктологии совместно с радиологическим отделением ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина»

Минздрава России были созданы новые варианты комбинированного лечения РПК с включением в схемы коротких курсов неоадьювантной ЛТ с одновременным применением в определенной последовательности нескольких радиомодифицирующих агентов – локальной СВЧ-ГТ, внутриректального подведения к опухоли биополимерной композиции, содержащей МЗ, и перорального приема противоопухолевого препарата фторпиримидинового ряда – капецитабина (Кап) (патенты РФ на изобретение №№ 2 234 318, 2 311 909, 2 367 489, 2 414 936).

Цель исследования – оценка эффективности различных программ полирадиомодификации в схемах комбинированного лечения РПК на основании изучения показателей лечебного патоморфоза и редукции стадии заболевания по индексам Т и N.

Материалы и методы

В исследование включали пациентов с гистологически верифицированным РПК без отдаленных метастазов. Пациентов с первично-множественными злокачественными новообразованиями и пациентов, ранее получавших химиотерапию или ЛТ, исключали из исследования.

В зависимости от числа используемых модификаторов, длительности приема Кап и локализации опухоли пациентов разделяли на группы с применением 2 и 3 вариантов радиомодификаторов в программе полирадиомодификации.

Программа полирадиомодификации с 5-дневным приемом Кап в радиосенсибилизирующей дозе 1,5 г/м² поверхности тела (Кап5) с внутриректальным введением биополимерной композиции с МЗ из расчета 10 г/м² поверхности тела и экспозицией ее в прямой кишке в течение 8 ч на фоне водной нагрузки (Кап5 + МЗ) проведена у 86 пациентов на фоне короткого курса ЛТ разовой дозой 5 Гр до суммарной очаговой дозы (СОД) 25 Гр с последующим оперативным вмешательством через 2–3 нед.

Программа полирадиомодификации с 14-дневным приемом Кап в лечебной дозе 2 г/м² поверхности тела (Кап14) с внутриректальным введением биополимерной композиции с МЗ из расчета 10 г/м² поверхности тела с последующей экспозицией ее в прямой кишке в течение 8 ч на фоне водной нагрузки и сопроводительной терапии (Кап14 + МЗ) проведена у 30 пациентов на фоне короткого курса ЛТ разовой дозой 5 Гр

до СОД 25 Гр с последующим оперативным вмешательством через 4–6 нед.

Программа полирадиомодификации на фоне 5-дневного приема Кап в радиосенсибилизирующей дозе 1,5 г/м² поверхности тела с внутривидеальным введением биополимерной композиции с МЗ из расчета 10 г/м² поверхности тела с последующей ее экспозицией в прямой кишке в течение 8 ч на фоне водной нагрузки и сопроводительной терапии с включением в течение 3 дней локальной СВЧ-ГТ (Кап5 + МЗ + СВЧ-ГТ) проведена у 73 пациентов с последующим оперативным вмешательством в течение 4–6 нед.

Программа полирадиомодификации на фоне 14-дневного приема Кап в лечебной дозе 2 г/м² с внутривидеальным введением биополимерной композиции с МЗ из расчета 10 г/м² поверхности тела с последующей ее экспозицией в прямой кишке в течение 8 ч на фоне водной нагрузки и сопроводительной терапии с включением в течение 3 дней локальной СВЧ-ГТ проведена (Кап14 + МЗ + СВЧ-ГТ) у 52 пациентов с последующим оперативным вмешательством в течение 4–6 нед.

Оценка показателей лечебного патоморфоза в опухоли проведена в соответствии с критериями, предложенными Г.А. Лавниковой (1976) и J. Dworak (1997) [11, 12]. Для изучения редукции стадии заболевания (downstaging) при использовании различных вариантов полирадиомодификации были оценены глубина инвазии опухоли в стенку кишки (индекс Т), состояние регионарных лимфатических узлов (N) до начала комбинированного лечения и после выполнения оперативного вмешательства, на основании данных гистологического анализа удаленных препаратов. Статистический анализ выполнен с использованием пакета программ Statistica (StatSoft, США).

Результаты

Комбинированное лечение с применением различных программ полирадиомодификации проведено у 241 пациента.

Характеристики пациентов, получивших комбинированное лечение с использованием различных программ полирадиомодификации, представлены в табл. 1.

При анализе данных, указанных в табл. 1, установлено отсутствие достоверных различий по возрасту, полу, стадии заболевания между группами пациентов, получавших разные варианты программы полирадиомодификации.

При локализации опухоли в верхнеампулярном отделе прямой кишки двухкомпонентные программы полирадиомодификации (Кап5 + МЗ и Кап14 + МЗ) применялись у 47 (81 %) пациентов из 58, что достоверно ($p = 0,00001$) чаще, чем при применении трехкомпонентной программы полирадиомодификации – у 11 (19 %) пациентов из 58. При локализации опухоли

в среднеампулярном отделе прямой кишки примерно с одинаковой частотой (52,9 и 47,1 % соответственно) применялись двухкомпонентные и трехкомпонентные программы полирадиомодификации без достоверных различий ($p = 0,4054$). У пациентов с локализацией опухоли в нижнеампулярном отделе прямой кишки достоверно ($p = 0,00001$) чаще применялась трехкомпонентная программа полирадиомодификации по сравнению с двухкомпонентной: 82,3 % против 17,7 %.

Зависимость глубины лечебного патоморфоза от примененных программ полирадиомодификации на фоне короткого курса ЛТ в СОД 25 Гр представлена в табл. 2.

При анализе эффективности различных вариантов программы полирадиомодификации в расчет принимался лечебный патоморфоз только III–IV степени как наиболее объективная характеристика, отражающая наибольшую глубину лучевого повреждения опухоли. Как видно из представленных данных, лечебный патоморфоз III степени оказался наибольшим при использовании программ полирадиомодификации Кап14 + МЗ и Кап14 + МЗ + СВЧ-ГТ: 30 и 25 % пациентов соответственно, без достоверных различий ($p = 0,6168$). Лечебный патоморфоз III степени при 2 программах полирадиомодификации (Кап14 + МЗ и Кап14 + МЗ + СВЧ-ГТ) диагностирован у 22 (26,8 %) пациентов из 82, что достоверно ($p = 0,0196$) чаще, чем при использовании программ полирадиомодификации Кап5 + МЗ и Кап5 + МЗ + СВЧ-ГТ, где данный показатель диагностирован у 23 (14,5 %) пациентов из 159. Наибольшая частота лечебного патоморфоза IV степени также выявлена при применении программ полирадиомодификации Кап14 + МЗ и Кап14 + МЗ + СВЧ-ГТ: 23,4 и 17,3 % соответственно, без достоверных различий ($p = 0,5687$).

При использовании программ полирадиомодификации Кап14 + МЗ и Кап14 + МЗ + СВЧ-ГТ лечебный патоморфоз III–IV степени диагностирован у 16 (19,5 %) пациентов из 82, что достоверно ($p = 0,00001$) чаще, чем при использовании программ полирадиомодификации Кап5 + МЗ и Кап5 + МЗ + СВЧ-ГТ, где данный показатель выявлен у 2 (1,3 %) пациентов из 159.

Данные о частоте редукции опухоли по индексу Т после применения короткого курса неоадьювантной ЛТ в СОД 25 Гр с использованием различных программ полирадиомодификации представлены в табл. 3.

Как видно из представленных данных, наименьшая частота редукции опухоли по индексу Т выявлена при использовании программы полирадиомодификации Кап5 + МЗ, где данный показатель составил всего 9,3 % случаев, а с добавлением в схему локальной СВЧ-ГТ – 9,6 %, без достоверных различий ($p = 0,9509$). В то же время редукция опухоли по индексу Т при использовании двухкомпонентной программы полирадиомодификации Кап14 + МЗ диагностирована

Таблица 1. Характеристики больных, у которых в программе комбинированного лечения были использованы различные варианты программы полирадиомодификации

Table 1. Characteristics of patients treated with various polyradiomodification regimens used in the combination therapy for rectal cancer

Показатель Parameter	Программа полирадиомодификации Polyradiomodification regimen			
	Кап5 + МЗ Cap5 + MZ	Кап5 + МЗ + СВЧ-ГТ Cap5 + MZ + MW-HT	Кап14 + МЗ Cap14 + MZ	Кап14 + МЗ + СВЧ-ГТ Cap14 + MZ + MW-HT
Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)	86 (35,7)	73 (30,3)	30 (12,4)	52 (21,6)
Пол, n (%): Gender, n (%):				
мужской male	49 (57,0)	45 (61,6)	11 (36,7)	22 (42,3)
женский female	37 (43,0)	28 (38,4)	19 (63,3)	30 (57,7)
Морфологическое строение аденокарциномы, n (%): Morphological structure of adenocarcinoma, n (%):				
высокодифференцированная well differentiated	4 (4,7)	5 (6,8)	1 (3,3)	5 (9,6)
умеренно дифференцированная moderately differentiated	81 (94,1)	66 (90,4)	28 (93,4)	44 (84,7)
низкодифференцированная poorly differentiated	0	1 (1,4)	0	2 (3,8)
слизьюобразующая mucosal	1 (1,2)	1 (1,4)	1 (3,3)	1 (1,9)
Расстояние от переходной складки (см), n (%): Distance from the transitory fold (cm), n (%):				
3,0–6,0	14 (16,3)	46 (63,0)	0	19 (36,6)
6,1–10,0	40 (46,5)	26 (35,6)	15 (50,0)	23 (44,2)
10,1–15,0	32 (37,2)	1 (1,4)	15 (50,0)	10 (19,2)
Стадия опухолевого процесса, n (%): Tumor stage, n (%):				
T2–3N0M0	48 (55,8)	50 (68,5)	13 (43,3)	24 (46,2)
T2–3N1–2M0	28 (44,2)	23 (31,5)	17 (56,7)	28 (53,8)
Медиана срока наблюдения, мес Median follow-up time, months	63,6	76,3	30,6	38,0

Примечание. Кап5 – 5-дневный прием капецитабина в радиосенсибилизирующей дозе 1,5 г/м² поверхности тела; Кап14 – 14-дневный прием капецитабина в лечебной дозе 2 г/м² поверхности тела; МЗ – внутриванальное введение биополимерной композиции с метронидазолом из расчета 10 г/м² поверхности тела с последующей ее экспозицией в прямой кишке в течение 8 ч на фоне водной нагрузки и сопроводительной терапии; СВЧ-ГТ – локальная сверхвысокочастотная гипертермия в течение 3 дней.

Note. Cap5 – 5-day course of capecitabine in a radiosensitizing dose (1.5 g/m² body surface); Cap14 – 14-day course of capecitabine in a therapeutic dose (2 g/m² body surface); MZ – rectal administration of a biopolymer composition containing metronidazole at a dose of 10 g/m² body surface with its subsequent 8-h exposure in the rectum along with water load and accompanying therapy; MW-HT – 3-day course of local microwave hyperthermia.

у 43,3 % пациентов и достоверно ($p = 0,794$) не зависела от добавления в схему локальной СВЧ-ГТ (в этом случае редукция опухоли по индексу Т была отмечена у 40,4 % пациентов). Частота редукции опухоли по индексу Т при использовании программ полирадиомодификации с 14-дневным приемом Кап (Кап14 + МЗ и Кап14 + МЗ + СВЧ-ГТ) составила 41,5 % пациентов, что достоверно ($p = 0,00001$) выше, чем при использовании 5-дневного приема Кап (Кап5 + МЗ + СВЧ-ГТ и Кап5 + МЗ), при котором редукция опухоли по индексу Т стадии зафиксирована всего у 9,4 % пациентов.

Таким образом, доза и длительность приема Кап с удлинением интервала времени до операции до 4–6 нед в программе полирадиомодификации являются наиболее значимыми факторами в достижении выраженной редукции опухоли по индексу Т.

Зависимость степени лечебного патоморфоза опухоли и частоты ее редукции по индексу Т представлена в табл. 4.

Как видно из представленных данных, при отсутствии лечебного патоморфоза редукция опухоли по индексу Т не отмечена ни у одного из 6 пациентов. При лечебном патоморфозе I степени редукция опухоли выявлена

Таблица 2. Показатели лечебного патоморфоза у больных раком прямой кишки в зависимости от вариантов программы полирадиомодификации в условиях комбинированного лечения

Table 2. Therapeutic pathomorphosis in patients with rectal cancer depending on the polyradiomodification regimen used in the combination therapy for rectal cancer

Программа полирадиомодификации Polyradiomodification regimen	Степень лечебного патоморфоза, n (%) Grade of therapeutic pathomorphosis, n (%)				
	Нет патоморфоза No pathomorphosis	I	II	III	IV
Кап5 + МЗ (n = 86) Cap5 + MZ (n = 86)	3 (3,5)	31 (36,1)	38 (44,2)	13 (15,1)	1 (1,1)
Кап5 + МЗ + СВЧ-ГТ (n = 73) Cap5 + MZ + MW-HT (n = 73)	2 (2,7)	33 (45,2)	27 (37,0)	10 (13,7)	1 (1,4)
Кап14 + МЗ (n = 30) Cap14 + MZ (n = 30)	1 (3,3)	3 (10,0)	10 (33,3)	9 (30,0)	7 (23,4)
Кап14 + МЗ + СВЧ-ГТ (n = 52) Cap14 + MZ + MW-HT (n = 52)	0	6 (11,5)	24 (46,2)	13 (25,0)	9 (17,3)

Таблица 3. Частота редукции опухоли по индексу T у больных раком прямой кишки после неoadъювантной терапии с использованием различных программ полирадиомодификации

Table 3. Frequency of T-downstaging in patients with rectal cancer after neoadjuvant therapy using various polyradiomodification regimens

Программа полирадиомодификации Polyradiomodification regimen	Редукция опухоли по индексу T, n (%) T-downstaging, n (%)
Кап5 + МЗ (n = 86) Cap5 + MZ (n = 86)	8 (9,3)
Кап5 + МЗ + СВЧ-ГТ (n = 73) Cap5 + MZ + MW-HT (n = 73)	7 (9,6)
Кап14 + МЗ (n = 30) Cap14 + MZ (n = 30)	13 (43,3)
Кап14 + МЗ + СВЧ-ГТ (n = 52) Cap14 + MZ + MW-HT (n = 52)	21 (40,4)

Примечание. Кап5 – 5-дневный прием капецитабина в радиосенсибилизирующей дозе 1,5 г/м² поверхности тела; Кап14 – 14-дневный прием капецитабина в лечебной дозе 2 г/м² поверхности тела; МЗ – внутривенное введение биополимерной композиции с метронидазолом из расчета 10 г/м² поверхности тела с последующей ее экспозицией в прямой кишке в течение 8 ч на фоне водной нагрузки и сопроводительной терапии; СВЧ-ГТ – локальная сверхвысокочастотная гипертермия в течение 3 дней.
Note. Cap5 – 5-day course of capecitabine in a radiosensitizing dose (1.5 g/m² body surface); Cap14 – 14-day course of capecitabine in a therapeutic dose (2 g/m² body surface); MZ – rectal administration of a biopolymer composition containing metronidazole at a dose of 10 g/m² body surface with its subsequent 8-h exposure in the rectum along with water load and accompanying therapy; MW-HT – 3-day course of local microwave hyperthermia.

у 7 (9,6 %) пациентов из 73. Наибольшая редукция опухоли выявлена при достижении лечебного патоморфоза IV степени. У всех 18 пациентов с лечебным патоморфозом IV степени достигнута полная редукция опухоли

Таблица 4. Частота редукции опухоли по индексу T у больных раком прямой кишки после неoadъювантной терапии с использованием различных программ полирадиомодификации в зависимости от степени лечебного патоморфоза

Table 4. Frequency of T-downstaging in patients with rectal cancer after neoadjuvant therapy using various polyradiomodification regimens depending on the grade of therapeutic pathomorphosis

Степень лечебного патоморфоза Grade of therapeutic pathomorphosis	Число больных Number of patients	Редукция опухоли по индексу T, n (%) T-downstaging, n (%)
Нет патоморфоза No pathomorphosis	6	0
I	73	7 (9,6)
II	99	17 (17,2)
III	45	7 (15,6)
IV	18	18 (100)

по индексу T. Показатели частоты редукции по индексу T при I, II и III степени лечебного патоморфоза составили 9,6; 17,2 и 15,6 % соответственно и не имели достоверных отличий между собой (p > 0,15). В то же время частота редукции опухоли по индексу T при достижении лечебного патоморфоза IV степени достоверно отличалась от частоты редукции опухоли по индексу T при достижении лечебного патоморфоза I степени (p = 0,00001), II степени (p = 0,00001) и III степени (p = 0,00001).

Помимо показателя редукции опухоли по индексу T в результате применения программы полирадиомодификации на фоне короткого курса ЛТ (СОД 25 Гр) изучено состояние пораженных лимфатических узлов по индексу N. Данные о частоте редукции стадии по индексу N у больных с III стадией опухолевого

Таблица 5. Частота редукции стадии по индексу N у больных раком прямой кишки III стадии (T2–3N⁺M0) после неoadъювантной терапии с использованием различных вариантов программы полирадиоимодификации

Table 5. Frequency of N-downstaging in patients with stage III (T2–3N⁺M0) rectal cancer after neoadjuvant therapy using various polyradiomodification regimens

Программа полирадиоимодификации Polyradiomodification regimen	Число больных с пораженными лимфатическими узлами (cN ⁺) Number of patients with clinically lymph node-positive tumors (cN ⁺)	Число больных с положительным эффектом после лечения (ypN ⁻), n (%) Number of patients whose treatment was effective (ypN ⁻), n (%)
Кап5 + МЗ Cap5 + MZ	28	0
Кап5 + МЗ + СВЧ-ГТ Cap5 + MZ + MW-HT	23	0
Кап14 + МЗ Cap14 + MZ	17	11 (64,7)
Кап14 + МЗ + СВЧ-ГТ Cap14 + MZ + MW-HT	28	12 (42,9)

Примечание. Кап5 – 5-дневный прием капецитабина в радиосенсибилизирующей дозе 1,5 г/м² поверхности тела; Кап14 – 4-дневный прием капецитабина в лечебной дозе 2 г/м² поверхности тела; МЗ – внутривенное введение биополимерной композиции с метронидазолом из расчета 10 г/м² поверхности тела с последующей ее экспозицией в прямой кишке в течение 8 ч на фоне водной нагрузки и сопроводительной терапии; СВЧ-ГТ – локальная сверхвысокочастотная гипертермия в течение 3 дней.
Note. Cap5 – 5-day course of capecitabine in a radiosensitizing dose (1.5 g/m² body surface); Cap14 – 4-day course of capecitabine in a therapeutic dose (2 g/m² body surface); MZ – rectal administration of a biopolymer composition containing metronidazole at a dose of 10 g/m² body surface with its subsequent 8-h exposure in the rectum along with water load and accompanying therapy; MW-HT – 3-day course of local microwave hyperthermia.

процесса (T2–3N⁺M0) после окончания лечения в зависимости от варианта программы полирадиоимодификации представлены в табл. 5.

Из представленных данных видно, что при использовании программ полирадиоимодификации с 5-дневным приемом Кап как с локальной СВЧ-ГТ, так и без нее (Кап5 + МЗ + СВЧ-ГТ и Кап5 + МЗ) ни у одного больного из 51 не произошло редукции стадии по индексу N, а при использовании программ полирадиоимодификации с 14-дневным приемом Кап (Кап14 + МЗ + СВЧ-ГТ и Кап14 + МЗ) редукция по индексу N была выявлена у 23 (51,1 %) пациентов из 45 с достоверным различием ($p = 0,00001$). В то же время различие между показателями редукции по индексу N при использовании 14-дневного приема Кап без применения локальной СВЧ-ГТ (64,7 %) и в сочетании с ней (42,9 %) не было статистически достоверным ($p = 0,1326$).

Таблица 6. Частота редукции стадии по индексу N у больных раком прямой кишки III стадии (T2–3N⁺M0) после неoadъювантной терапии с использованием программы полирадиоимодификации в зависимости от степени лечебного патоморфоза

Table 6. Frequency of N-downstaging in patients with stage III (T2–3N⁺M0) rectal cancer after neoadjuvant therapy with polyradiomodification depending on the grade of therapeutic pathomorphosis

Степень лечебного патоморфоза Grade of therapeutic pathomorphosis	Число больных с пораженными лимфатическими узлами (cN ⁺) Number of patients with clinically lymph node-positive tumors (cN ⁺)	Число больных с положительным эффектом после лечения (ypN ⁻), n (%) Number of patients whose treatment was effective (ypN ⁻), n (%)
Нет патоморфоза No pathomorphosis	2	0
I	26	1 (3,9)
II	35	4 (11,4)
III	24	9 (37,5)
IV	9	9 (100)

Данные о влиянии достигаемой степени лечебного патоморфоза опухоли на частоту редукции стадии по индексу N представлены в табл. 6.

Из представленных данных видно, что частота редукции стадии по индексу N напрямую зависит от степени лечебного патоморфоза. При этом если показатели редукции по индексу N при лечебном патоморфозе I (3,9 %) и II (11,4 %) степени не имели достоверных различий между собой ($p = 0,2834$), то при лечебном патоморфозе III степени редукция по индексу N диагностирована у 37,5 % больных, а при лечебном патоморфозе IV степени у всех 9 больных выявлена полная редукция метастазов в регионарных лимфатических узлах. При достижении патоморфоза I–II степени редукция стадии по индексу N диагностирована лишь у 5 (8,2 %) пациентов из 61, при III–IV степени – у 18 (54,6 %) пациентов из 33, с достоверными различиями ($p = 0,00001$).

Данные о редукции стадии заболевания по классификации TNM после использования программ полирадиоимодификации с 5-дневным приемом Кап в схемах комбинированного лечения представлены в табл. 7.

Как видно из представленных данных, после проведенного лечения с использованием 5-дневного приема Кап (Кап5 + МЗ и Кап5 + МЗ + СВЧ-ГТ) не выявлено ни одной полной редукции опухоли. При использовании двухкомпонентной программы (Кап5 + МЗ) отмечено увеличение доли больных с прогностически благоприятной стадией опухолевого процесса T2N0M0 на 7 % (с 12,8 до 19,8 %, $p = 0,2153$) за счет миграции 6,9 % пациентов со стадией T3N0M0 и 0,1 % пациентов со стадией T2–3N1–2M0,

Таблица 7. Данные о редукции стадии опухолевого процесса (по TNM) у больных раком прямой кишки после использования программ полирадио-модификации с 5-дневным приемом капецитабина

Table 7. TNM-downstaging in patients with rectal cancer treated with polyradiomodification regimens that include a 5-day course of capecitabine

Программа полирадио-модификации Polyradiomodification regimen		Стадия опухолевого процесса Tumor stage							
		0 (T0N0M0)		I (T2N0M0)		II (T3N0M0)		III (T2–3N1–2M0)	
		до before	после after	до before	после after	до before	после after	до before	после after
Кап5 + МЗ (n = 86) Cap5 + MZ (n = 86)	n	–	–	11	17	47	41	28	28
	%	–	–	12,8	19,8	54,7	47,7	32,5	32,5
Кап5 + МЗ + СВЧ-ГТ (n = 73) Cap5 + MZ + MW-HT (n = 73)	n	–	–	20	26	30	24	23	23
	%	–	–	27,4	35,6	41,1	32,9	31,5	31,5
Всего (n = 159) Total (n = 159)	n	–	–	31	43	77	65	51	51
	%	–	–	19,5	27,0	48,4	40,9	32,1	32,1
p		–		0,1113		0,1759		1,0	

Примечание. Кап5 – 5-дневный прием капецитабина в радиосенсибилизирующей дозе 1,5 г/м² поверхности тела; МЗ – внутривенное введение биополимерной композиции с метронидазолом из расчета 10 г/м² поверхности тела с последующей ее экспозицией в прямой кишке в течение 8 ч на фоне водной нагрузки и сопроводительной терапии; СВЧ-ГТ – локальная сверхвысокочастотная гипертермия в течение 3 дней.

Note. Cap5 – 5-day course of capecitabine in a radiosensitizing dose (1.5 g/m² body surface); MZ – rectal administration of a biopolymer composition containing metronidazole at a dose of 10 g/m² body surface with its subsequent 8-h exposure in the rectum along with water load and accompanying therapy; MW-HT – 3-day course of local microwave hyperthermia.

в результате чего доля пациентов со стадией T3N0M0 уменьшилась с 54,7 до 47,7 % ($p = 0,3601$) при отсутствии изменений в подгруппе пациентов со стадией заболевания T2–3N1–2M0 (32,5 %).

При использовании трехкомпонентной программы полирадио-модификации с 5-дневным приемом Кап (Кап5 + МЗ + СВЧ-ГТ) (табл. 7) отмечено увеличение доли пациентов со стадией T2N0M0 на 8,2 % (с 27,4 до 35,6 %, $p = 0,2851$) за счет миграции 8,2 % пациентов со стадией T3N0M0, в результате чего доля пациентов со стадией T3N0M0 уменьшилась с 41,1 до 32,9 % ($p = 0,3037$) при отсутствии изменений в подгруппе пациентов со стадией заболевания T2–3N1–2M0 (31,5 %).

Как видно из табл. 7, в целом при использовании программ полирадио-модификации с 5-дневным приемом Кап отмечалось увеличение доли больных с прогностически благоприятной стадией T2N0M0 в 1,4 раза (с 19,5 до 27 %) без достоверных различий ($p = 0,1113$) за счет уменьшения доли больных со стадией T3N0M0 в 1,2 раза (с 48,4 до 40,9 %) без достоверных различий ($p = 0,1759$). При этом доля пациентов со стадией T2–3N1–2M0 не изменилась и составляла 32,1 % до и после лечения.

Данные о редукции стадии заболевания по классификации TNM после использования программ полирадио-модификации с 14-дневным приемом Кап в схемах комбинированного лечения представлены в табл. 8.

Как видно из представленных данных, при использовании программы Кап14 + МЗ отмечена полная регрессии опухоли до стадии уT0N0M0 у 16,7 % пациентов и у 17,7 % пациентов – при использовании программы Кап14 + МЗ + СВЧ-ГТ. При использовании программы Кап14 + МЗ отмечалось достоверное увеличение доли пациентов с прогностически благоприятной стадией T2N0M0 с 0 до 20 % ($p = 0,0314$), а при использовании программы Кап14 + МЗ + СВЧ-ГТ – увеличение доли пациентов со стадией T2N0M0 с 11,5 до 23,1 % без достоверных различий ($p = 0,1199$). При стадии T3N0M0 и использовании двухкомпонентной программы полирадио-модификации с 14-дневным приемом Кап (Кап14 + МЗ) доля пациентов до и после лечения оставалась неизменной и составляла 43,3 %, а при использовании трехкомпонентной программы полирадио-модификации с 14-дневным приемом Кап (Кап14 + МЗ + СВЧ-ГТ) – уменьшилась с 34,6 до 28,8 % без достоверных различий ($p = 0,5274$). При стадии T2–3N1–2M0 и использовании программы Кап14 + МЗ отмечено достоверное ($p = 0,0079$) уменьшение доли больных с 56,7 до 20 %, а при использовании программы Кап14 + МЗ + СВЧ-ГТ – достоверное ($p = 0,029$) уменьшение доли больных с данной стадией с 53,8 до 30,8 %.

Как видно из табл. 8, в целом при использовании программ полирадио-модификации с 14-дневным приемом Кап отмечены полная редукция опухоли

Таблица 8. Данные о редукции стадии опухолевого процесса (по TNM) у больных раком прямой кишки после использования программ полирадиомодификации с 14-дневным приемом капецитабина

Table 8. TNM-downstaging in patients with rectal cancer treated with polyradiomodification regimens that include a 14-day course of capecitabine

Программа полирадиомодификации Polyradiomodification regimen		Стадия опухолевого процесса Tumor stage							
		0 (T0N0M0)		I (T2N0M0)		II (T3N0M0)		III (T2–3N1–2M0)	
		до before	после after	до before	после after	до before	после after	до before	после after
Кап14 + МЗ (n = 30) Cap14 + MZ (n = 30)	n	–	5	0	6	13	13	17	6
	%	–	16,7	0	20,0	43,3	43,3	56,7	20,0
Кап14 + МЗ + СВЧ-ГТ (n = 52) Cap14 + MZ + MW-HT (n = 52)	n	–	9	6	12	18	15	28	16
	%	–	17,3	11,5	23,1	34,6	28,8	53,8	30,8
Всего (n = 82) Total (n = 82)	n	–	14	6	18	31	28	45	22
	%	–	17,1	7,3	20,7	37,8	34,1	54,9	26,8
p		0,0001		0,008		0,6255		0,0003	

Примечание. Кап14 – 14-дневный прием капецитабина в лечебной дозе 2 г/м² поверхности тела; МЗ – внутривенное введение биополимерной композиции с метронидазолом из расчета 10 г/м² поверхности тела с последующей ее экспозицией в прямой кишке в течение 8 ч на фоне водной нагрузки и сопроводительной терапии; СВЧ-ГТ – локальная сверхвысокочастотная гипертермия в течение 3 дней.

Note. Cap14 – 14-day course of capecitabine in a therapeutic dose (2 g/m² body surface); MZ – rectal administration of a biopolymer composition containing metronidazole at a dose of 10 g/m² body surface with its subsequent 8-h exposure in the rectum along with water load and accompanying therapy; MW-HT – 3-day course of local microwave hyperthermia.

у 17,1 % пациентов и достоверное ($p = 0,008$) увеличение доли больных с прогностически благоприятной стадией T2N0M0 в 2,8 раза (с 7,3 до 20,7 %) за счет достоверного ($p = 0,0003$) уменьшения доли больных со стадией T2–3N1–2M0 в 2 раза (с 54,9 до 26,8 %) и уменьшения доли больных со стадией T3N0M0 с 37,8 до 34,1 % без достоверных различий ($p = 0,6255$).

Обсуждение

Таким образом, определяющим фактором в достижении лечебного патоморфоза III–IV степени было использование программы полирадиомодификации с 14-дневным приемом Кап в лечебной дозе (2 г/м²/сут) и удлинением интервала до операции до 4–6 нед. Было показано, что показатели лечебного патоморфоза зависят от схем полирадиомодификации в программе комбинированного лечения РПК. Наиболее выраженный эффект, а именно лечебный патоморфоз III и IV степени, достоверно чаще ($p = 0,00001$) диагностируется при использовании программ полирадиомодификации с 14-дневным приемом Кап (Кап14 + МЗ и Кап14 + МЗ + СВЧ-ГТ), нежели при использовании программ с его 5-дневным приемом (Кап5 + МЗ и Кап5 + МЗ + СВЧ-ГТ): 19,5 % против 1,3 % соответственно. Полный патоморфологический ответ (лечебный патоморфоз IV степени) диагностирован у 16 (19,5 %) пациентов из 82 лишь при использовании программ полирадиомодификации

с 14-дневным приемом Кап (Кап14 + МЗ и Кап14 + МЗ + СВЧ-ГТ). В исследовании D. Pettersson и соавт. (2015) полный лечебный патоморфоз после короткого курса ЛТ с отсроченным хирургическим лечением был достигнут у 11,8 % больных, в исследовании S. Faria и соавт. (2014) – у 10 % [13, 14].

Частота редукции опухоли по индексу T при использовании в программе полирадиомодификации 14-дневного приема Кап более чем в 4 раза достоверно превышала аналогичные показатели при использовании 5-дневного приема Кап как при использовании локальной СВЧ-ГТ ($p = 0,00001$), так и без него ($p = 0,00001$). Редукция опухоли по индексу T диагностирована у всех 18 пациентов при достижении лечебного патоморфоза IV степени и достоверно отличалась от частоты редукции опухоли по индексу T при достижении лечебного патоморфоза I степени (9,6 %, $p = 0,00001$), II степени (17,2 %, $p = 0,00001$) и III степени (15,6 %, $p = 0,00001$).

При использовании программ полирадиомодификации с 5-дневным приемом Кап редукции стадии по индексу N не наступило ни у одного пациента из 51 с регионарными метастазами, в то время как при использовании программы полирадиомодификации с 14-дневным приемом Кап редукция стадии по индексу N была выявлена у 23 (51,1 %) из 45 пациентов с метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов, различие достоверно ($p = 0,00001$). В то же

время различие между показателями редукции стадии по индексу N при использовании 14-дневного приема Кап в условиях двухкомпонентных (64,7 %) и трехкомпонентных (42,9 %) программ статистически недостоверно ($p = 0,1326$). При достижении лечебного патоморфоза III и IV степени показатели редукции стадии по индексу N (37,5 и 100 % соответственно) достоверно ($p < 0,02$) отличались от таковых при достижении патоморфоза I и II степени (3,9 и 11,4 % соответственно).

При использовании программ полирадиомодификации с 5-дневным приемом Кап отмечалась

статистически недостоверная ($p = 0,3601$) редукция стадии T3N0M0 до стадии урT2N0M0, в то время как число пациентов со стадией T2–3N1–2M0 не изменялось. При использовании программ полирадиомодификации с 14-дневным приемом Кап отмечено достоверное уменьшение доли пациентов со стадией T2–3N1–2M0 с 56,7 до 20 % ($p = 0,0079$) в условиях двухкомпонентной программы и с 53,8 до 30,8 % ($p = 0,029$) – в условиях трехкомпонентной, а также полная регрессия опухоли у 16,7 и 17,7 % больных соответственно.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Janjan N.A., Crane C., Feig B.W. et al. Improved overall survival among responders to preoperative chemoradiation for locally advanced rectal cancer. *Am J Clin Oncol* 2001;24(2):107–12. PMID: 11319280
- Marijnen C.A., Kapiteijn E., van de Velde C.J. et al. Acute side effects and complications after short-term preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision in primary rectal cancer: report of a multicenter randomized trial. *J Clin Oncol* 2002;20(3):817–25. PMID: 11821466. DOI: 10.1200/JCO.2002.20.3.817.
- Lim S.B., Yu C.S., Hong Y.S. et al. Failure patterns correlate with the tumor response after preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *J Surg Oncol* 2012;106(6):667–73. PMID: 22688948. DOI: 10.1002/jso.23198.
- Rodel C., Liersch T., Becker H. et al. Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with fluorouracil and oxaliplatin versus fluorouracil alone in locally advanced rectal cancer: initial results of the German CAO/ARO/AIO-04 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13(7):679–87. PMID: 22627104. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70187-0.
- Glimelius B., Tiret E., Cervantes A. et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24(Suppl 6):vi81–8. DOI: 10.1093/annonc/mdt240.
- Бердов Б.А. Нужна ли лучевая терапия современной хирургии резектабельного рака прямой кишки? *Онкологическая колопроктология* 2011;(2):52–5. [Berdov B.A. Does modern surgery for resectable rectal cancer require radiotherapy? *Onkologicheskaya koloproktologiya = Colorectal Oncology* 2011;(2):52–5. (In Russ.)].
- Fokstuen T., Holm T., Glimelius B. Postoperative morbidity and mortality in relation to leukocyte counts and time to surgery after short-course preoperative radiotherapy for rectal cancer. *Radiother Oncol* 2009;93(2):293–7. PMID: 19748694. DOI: 10.1016/j.radonc.2009.08.034.
- Pettersson D., Glimelius B., Iversen H. et al. Impaired postoperative leucocyte counts after preoperative radiotherapy for rectal cancer in the Stockholm III Trial. *Br J Surg* 2013;100(7):969–75. PMID: 23553796. DOI: 10.1002/bjs.9117.
- Бойко А.В., Дарьялова С.Л., Демидова Л.В. и др. Радиомодификация при лучевой терапии больных со злокачественными опухолями (методические рекомендации). М., 1996. 11 с. [Boyko A.V., Daryalova S.L., Demidova L.V. et al. Radiomodification in radiotherapy for malignant tumors (guidelines). Moscow, 1996. 11 p. (In Russ.)].
- Ярмоненко С.П. Полирадиомодификация как новый подход к повышению эффективности лучевой терапии опухолей: Радиомодификаторы в лучевой терапии опухолей. Обнинск, 1982. С. 126–127. [Yarmonenko S.P. Polyradiomodification as a new approach to increase the effectiveness of radiotherapy for cancer: radiomodifiers in radiotherapy. Obninsk, 1982. Pp. 126–127. (In Russ.)].
- Лавникова Г.А., Гош Т.Е., Талалаева А.В. Гистологический метод количественной оценки степени лучевого повреждения опухоли. *Медицинская радиология* 1977;(3):6–9. [Lavnikova G.A., Gosh T.E., Talalaeva A.V. Histological method for quantitative assessment of radiation damage to the tumor. *Meditinskaya radiologiya = Medical Radiology* 1977;(3):6–9. (In Russ.)].
- Dworak O., Keilholz L., Hoffmann A. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. *Int J Colorect Dis* 1997;12(1):19–23. PMID: 9112145.
- Pettersson D., Lorinc E., Holm T. et al. Tumor regression in the randomized Stockholm III Trial of radiotherapy regimens for rectal cancer. *Br J Surg* 2015;102(8):972–8. PMID: 26095256. DOI: 10.1002/bjs.9811.
- Faria S., Kopek N., Hijal T. et al. Phase II trial of short-course radiotherapy followed by delayed surgery for locoregionally advanced rectal cancer. *Colorectal Dis* 2014;16(2):O66–70. PMID: 24148225. DOI: 10.1111/codi.12466.

Вклад авторов

О.А. Власов: обработка материала, написание статьи;
Ю.А. Барсуков: разработка программы лечения, научное редактирование;
С.И. Ткачев: выполнение лучевой терапии в программе полирадиомодификации;
С.С. Гордеев: научное редактирование, подготовка перевода;
В.Ф. Царюк: подготовка материалов для литературной справки, научное редактирование;
В.А. Алиев: написание литературной справки.

Authors' contributions

O.A. Vlasov: material processing, article writing;
Yu.A. Barsukov: development of a treatment program, scientific editing;

S.I. Tkachev: the implementation of radiotherapy in the program of polyradiomodification;
S.S. Gordeev: scientific editing, preparation of translation;
V.F. Tsaryuk: preparation of materials for the literary reference, scientific editing;
V.A. Aliev: writing the literary reference.

ORCID авторов

С.И. Ткачев: <https://orcid.org/0000-0001-8965-8172>

С.С. Гордеев: <https://orcid.org/0000-0003-2245-214X>

ORCID of authors

S.S. Gordeev: <https://orcid.org/0000-0003-2245-214X>

S.I. Tkachev: <https://orcid.org/0000-0001-8965-8172>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 03.05.2018. **Принята к публикации:** 01.06.2018.

Article received: 03.05.2018. **Accepted for publication:** 31.05.2018.

Информация для авторов

При направлении статьи в редакцию журнала «Онкологическая колопроктология» авторам необходимо руководствоваться следующими правилами:

1. Общие правила

Статья в обязательном порядке должна сопровождаться официальным решением на публикацию, заверенным печатью учреждения, в котором работает первый в списке автор. При первичном направлении рукописи в редакцию в копии электронного письма должны быть указаны все авторы данной статьи. Обратную связь с редакцией будет поддерживать ответственный автор, обозначенный в статье (см. пункт 2).

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

2. Оформление данных о статье и авторах

Первая страница должна содержать:

- название статьи,
- инициалы и фамилии всех авторов,
- ученые степени, звания, должности, место работы каждого из авторов, а также их ORCID (при наличии),
- полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа,
- адрес учреждения (учреждений) с указанием индекса.

Последняя страница должна содержать:

- Сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией:
 - фамилия, имя, отчество полностью,
 - занимаемая должность,
 - ученая степень, ученое звание,
 - персональный международный идентификатор ORCID (подробнее: <http://orcid.org/>),
 - персональный идентификатор в РИНЦ (подробнее: http://elibrary.ru/projects/science_index/author_tutorial.asp),
 - контактный телефон,
 - рабочий адрес с указанием индекса,
 - адрес электронной почты.
- Скан подписей всех авторов статьи.

3. Оформление текста

Статьи принимаются в форматах doc, docx, rtf.

Шрифт – Times New Roman, кегль 14, межстрочный интервал 1,5. Все страницы должны быть пронумерованы. Текст статьи начинается со второй страницы.

4. Объем статей (без учета иллюстраций и списка литературы)

Оригинальная статья – не более 12 страниц (большой объем допускается в индивидуальном порядке, по решению редакции).

Описание клинических случаев – не более 8 страниц.

Обзор литературы – не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

5. Резюме

Ко всем видам статей на отдельной странице должно быть приложено резюме на русском и английском (по возможности) языках. Резюме должно кратко повторять структуру статьи, независимо от ее тематики.

Объем резюме – не более 2500 знаков, включая пробелы. Резюме не должно содержать ссылки на источники литературы и иллюстративный материал.

На этой же странице помещаются ключевые слова на русском и английском (по возможности) языках в количестве от 3 до 10.

6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

- введение,
- цель,
- материалы и методы,
- результаты,
- обсуждение,
- заключение (выводы),
- вклад всех авторов в работу,
- конфликт интересов для всех авторов (в случае его отсутствия необходимо указать: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов»),
- информированное согласие пациентов (для статей с авторскими исследованиями и описаниями клинических случаев),

– при наличии финансирования исследования – указать его источник (грант и т. д.),

– благодарности (раздел не является обязательным).

7. Иллюстративный материал

Иллюстративный материал должен быть представлен в виде отдельных файлов и не фигурировать в тексте статьи. Данные таблиц не должны повторять данные рисунков и текста и наоборот.

Фотографии представляются в форматах TIFF, JPG, CMYK с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).

Рисунки, графики, схемы, диаграммы должны быть редактируемыми, выполненными средствами Microsoft Office Excel или Office Word.

Все рисунки должны быть пронумерованы и снабжены подрисуночными подписями. Фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита – «а», «б» и т. д. Все сокращения, обозначения в виде кривых, букв, цифр и т. д., использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подрисуночной подписи. Подписи к рисункам даются на отдельном листе после текста статьи в одном с ней файле.

Таблицы должны быть наглядными, иметь название и порядковый номер. Заголовки граф должны соответствовать их содержанию. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.

8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Все аббревиатуры в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом упоминании (например, компьютерная томография (КТ)).

9. Список литературы

На следующей после текста странице статьи должен располагаться список цитируемой литературы.

Все источники должны быть пронумерованы, нумерация осуществляется строго по порядку цитирования в тексте статьи, не в алфавитном порядке. Все ссылки на источники литературы в тексте статьи обозначаются арабскими цифрами в квадратных скобках начиная с 1 (например, [5]). **Количество цитируемых работ:** в оригинальных статьях – не более 20–25, в обзорах литературы – не более 60.

Ссылки должны даваться на первоисточники, цитирование одного автора по работе другого недопустимо.

Включение в список литературы тезисов возможно исключительно при ссылке на иностранные (англоязычные) источники.

Ссылки на диссертации и авторефераты, неопубликованные работы, а также на данные, полученные из неофициальных интернет-источников, не допускаются.

Для каждого источника необходимо указать: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, указываются первые 3 автора, затем ставится «и др.» в русском или «et al.» в английском в тексте). Авторы цитируемых источников должны быть указаны в том же порядке, что и в первоисточнике.

При ссылке на **статьи из журналов** после авторов указывают название статьи, название журнала, год, том, номер выпуска, страницы, PMID и DOI статьи (при наличии). При ссылке на **монографии** указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания, число страниц.

Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.

Общие положения:

- Рассмотрение статьи на предмет публикации занимает не менее 8 недель.
- Все поступающие статьи рецензируются. Рецензия является анонимной.
- Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.
- Редакция не предоставляет авторские экземпляры журнала. Номер журнала можно получить на общих основаниях (см. информацию на сайте).

Материалы для публикации принимаются по адресу ss.netoncology@gmail.ru с пометкой «Ответственному секретарю» с обязательным указанием названия журнала.

Полная версия требований представлена на сайте журнала.